FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945. N° 465

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement le 15 Juin 1945

PAR

Alain JOANNÈS

EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

Né le 10 Septembre 1917, à Paris (XVII^e^)

LA PÉNICILLINE

ET SES APPLICATIONS

EN

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Président : M. P. GASTINEL, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR

289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1946

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945. N° ____

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement le 15 Juin 1945

PAR

Alain JOANNÈS

EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

Né le 10 Septembre 1917, à Paris (XVII[e])

LA PÉNICILLINE

ET SES APPLICATIONS

EN

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Président : M. P. GASTINEL, Professeur

PARIS
MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR
289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1946

DOYENS HONORAIRES :

MM. H. ROGER, BALTHAZARD, ROUSSY ET TIFFENEAU

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, BAR, BASSET, BEZANÇON, BRINDEAU, CARNOT, CHIRAY, CLAUDE, CLERC, A. COUVELAIRE, CUNÉO, DELBET, HARTMANN, HEITZ-BOYER, JEANNIN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LENORMANT, MARION, MULON, OMBRÉDANNE, H. ROGER, ROUSSY, SANNIÉ, SÉBILEAU, SÉZARY, TANON ET TIFFENEAU

DOYEN . . . . . BAUDOUIN.
ASSESSEUR . . . LÉON BINET.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUÉNU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ (R.).
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	LÉVY-VALENSI.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	ABRAMI. FIESSINGER. HARVIER. P.-VALLERY-RADOT.
Clinique médicale propédeutique	VILLARET.
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUÉJOUL. LÉVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique urologique	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LIAN.
Histologie	CHAMPY.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Besançon (Justin-).
Hygiène et clinique de la première enfance	Cathala.
Hygiène et médecine préventive	Joannon.
Médecine légale	Duvoir.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Brumpt (E.).
Pathologie chirurgicale	Petit-Dutaillis.
Pathologie expérimentale et comparée	Bénard (Henri).
Pathologie médicale	Chabrol.
Pathologie et thérapeutique générales	Baudouin.
Pharmacologie et matière médicale	Hazard.
Physiologie	Binet (Léon).
Physique médicale	Strohl.
Technique chirurgicale	Moulonguet.
Thérapeutique	Aubertin.

Professeurs sans Chaire :

MM. Dognon (*Physique médicale*), Gaillard (*Parasitologie*), Giroud (*Histologie*), Jayle M. (*Chimie médicale*), Laroche G. (*Médecine générale*), Olivier (*Anatomie*), Verne (*Histologie*).

II. — Agrégés en exercice

	MM.
Anatomie	Cordier.
	N...
Anat. pathologique	Delarue.
	Mlle Gauthier
	Villars.
Bactériologie	Bonnet.
Chimie médicale	N...
Chirurgie générale	Ameline.
	Fèvre.
	Funck-Brentano.
	Ménégaux.
	Patel.
	Sicard.
	N...
	N...
	N...
Histologie	Bulliard.
Hydrologie	N...
Hygiène	N...
Médecine générale	Bariéty.
	Bernard (Ét.)
	Boulin.
	Brouet.
	Cachera.
	Coste.
	Delay.
	Garcin.
	De Gennes.
	Haguenau.
	Lelong.
	Lenègre.
	Marchal.
	Mollaret.
	Mouquin.
	Soulié.
Médecine légale	Desoille.
Obstétrique	Digonnet.
	Lacomme.
	Sureau.
	N...
Ophtalmologie	Renard.
Oto-rhino-laryngol.	Halphen.
Parasitologie	Lavier.
Parasitol. coloniale	N...
Pathologie expérim.	Lemaire.
Pharmacologie	Mlle J. Lévy.
	N...
Physiologie	Richet.
	N...
Physiolog. médicale	Desgrez (H.).
Thérapeutique	Turpin.
Urologie	Couvelaire.

III. — Professeurs Honoraires et Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM. Basset (*Chirurgie générale*), Huguenin (*Anatomie pathologique*), Le Lorier (*Obstétrique*), Piédelièvre (*Médecine légale*), Vaudescal (*Obstétrique*).

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe a titre permanent

	MM.		MM.
Cliniq. chirurgicale.	Gatellier. De Gaudart d'Allaines.	Clinique médicale ..	Alajouanine. Chevallier. Laroche Guy Moreau.
Cliniq. obstétricale .	Ecalle.	Clinique urologique.	Fey.

V. — Chargés de Cours

	MM.		MM.
Puériculture	N...		
Radiologie	Ledoux-Lebard.	Stomatologie	Dechaume.

	MM.
Secrétaire de la Faculté.	J. Morel.
Secrétaire-adjoint	M. Brissiaud.

Bibliothécaire en Chef..	A. Hahn.
Bibliothécaires	Mlles Dumaitre, Goichon, Laurent.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME, A MON FILS

A MES PARENTS

A MON FRÈRE

A MES CAMARADES DE GUERRE 1940
DE LA QUATRIÈME DIVISION D'INFANTERIE

A TOUS MES AMIS ET CAMARADES D'EXTERNAT

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur GASTINEL

Professeur de Bactériologie à la Faculté
de Médecine de Paris

Qui, après avoir été le Maître de mon père, a bien voulu nous faire l'honneur de suivre nos travaux et de présider cette thèse.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS DEVRAIGNE

Accoucheur des Hôpitaux de Paris

En souvenir respectueux de tout son enseignement depuis le moment où il nous aidait à entrer dans ce monde.

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur BOUCHET

Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux de Paris

Dans le service duquel nous avons pu poursuivre notre étude, en remerciement de tous les conseils qu'il a bien voulu nous accorder.

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur HUET

Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux de Paris

Qu'il accepte l'hommage de notre profonde reconnaissance pour la sollicitude qu'il nous a toujours manifestée et l'intérêt qu'il a bien voulu témoigner à ce modeste ouvrage.

A Monsieur le Docteur René MARTIN
Médecin-Chef de l'Hôpital Pasteur

A Monsieur le Docteur-Bernard SUREAU

ET A TOUS MES CAMARADES

DE L'INSTITUT PASTEUR

Qui ont mis à notre disposition la Pénicilline qui nous était indispensable, et nous ont aidé de tous leurs conseils.

Qu'ils trouvent ici l'expression de nos remerciements respectueux et amicaux.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
DE PARIS

Stage :

Monsieur le Professeur RATHERY
Monsieur le Professeur MATHIEU
Monsieur le Professeur OMBREDANNE
Monsieur le Docteur BÉNARD

Externat :

Monsieur le Docteur STEVENIN
Monsieur le Docteur GAUDARD D'ALLAINES
Monsieur le Docteur A. RAVINA
Monsieur le Docteur LAYANI
Monsieur le Docteur J. RAVINA
Monsieur le Professeur DUVOIR
Monsieur le Docteur BOUCHET

Aux Docteurs :

Monsieur le Professeur Agrégé PATEL
Monsieur le Docteur POUMEAU DELILLE
Monsieur le Docteur BOURDIAL

INTRODUCTION

La guerre, avec son effroyable cortège de malheurs et d'horreurs, permet cependant la mise au point d'inventions, de recherches qui, peut-être, en temps de calme et de paix, seraient lentes à voir le jour. Nous ne voulons pas parler des applications que l'on fait de la science pour mieux détruire les vies humaines ou ruiner les trésors d'art laissés par nos ancêtres, bien loin de là.

Mais toute guerre amène aussi ses bienfaits. Quel bond prodigieux les années 1914 à 1918 n'ont-elles pas fait accomplir à la T.S.F., à la sidérurgie, par exemple. Sans présager de ce que le monde pourra retirer du chaos qu'il traverse pour améliorer les conditions de l'existence future, nous voulons parler d'une nouvelle qui, depuis quelques mois, se propage avec rapidité : Il s'agit d'une découverte qui est comme un voile d'espérance ; des hommes se sont penchés sur les souffrances de leurs semblables dont la chair a été blessée ; une nouvelle substance serait là, combattant victorieusement les agents microbiens : la « Pénicilline ».

HISTORIQUE

C'est en 1928 que fut reconnue pour la première fois l'action de la Pénicilline, mais le phénomène observé à ce moment serait probablement passé inaperçu si le Professeur Fleming n'avait pas étudié, depuis de longues années, les questions de la destruction des microbes par les leucocytes. Déjà, pendant la guerre de 1914-1918, faisant des recherches sur les plaies septiques, il avait été impressionné par l'action antibactérienne des leucocytes, mais aussi par le fait que l'action destructrice des désinfectants était plus grande sur les leucocytes que sur les bactéries. En Septembre 1928, il étudiait les modifications des colonies de staphylocoques ; les cultures de staphylocoques se faisaient en boîtes de Pétri, et pour les examens au microscope, il était nécessaire d'enlever le couvercle recouvrant ces boîtes, exposant ainsi les colonies aux germes contenus dans l'air. Un jour, l'examen d'une de ces boîtes montra qu'une moisissure s'était développée sur le bord de la culture. Ceci n'avait rien d'étonnant, mais l'attention du savant fut retenue par le fait que les colonies de staphylocoques autour de la moisissure étaient en voie de disparition.

Ce phénomène avait dû être observé déjà et les colonies contaminées avaient été probablement jetées, mais l'esprit de Fleming était toujours en alerte, à la recherche de substances ayant un pouvoir microbicide, et devant cette boîte et sa moisis-

sure, le chercheur décida de poursuivre l'expérience.

Il repiqua cette moisissure sur milieu de Sabouraud, et, ajoute Fleming, il est intéressant de noter que jusqu'à une époque toute récente, toute la Pénicilline utilisée en clinique provenait de sous-cultures de cette souche originelle.

Ayant obtenu une culture pure, on la fit croître dans le bouillon ordinaire utilisé en bactériologie ; il se forma à la surface une masse feutrée. Au bout d'une semaine, le liquide dilué de 500 à 800 fois, inhibait complètement le développement des staphylocoques ; ceci prouvait de façon péremptoire que la substance antibactérienne produite par la moisissure était digne d'être étudiée plus profondément.

La moisissure était du genre Penicillium ; elle ne fut identifiée que plus tard, comme Penicillium notatum, mais dès ce premier moment, la substance active fut appelée « Pénicilline ».

De l'examen de la plaque originale, on pouvait déduire que la Pénicilline était soluble dans la gélose. Pour déterminer le pouvoir antimicrobien de la Pénicilline sur différents microbes, et aussi sur une même espèce de microbe, pour comparer vis-à-vis d'une souche donnée : la souche Oxford H, les différentes résistances à la pénicilline des souches devant lesquelles on se trouve en présence, Fleming fit l'essai suivant :

Sur de la gélose déposée dans une boîte de Pétri, on fait des semis parallèles de différentes bactéries, semis placés à angle droit d'une gouttière creusée dans la gélose ; la gouttière est remplie avec de la gélose imprégnée de Pénicilline, 5 U O au cm³, celle-ci diffuse dans la gélose de la boîte et arrête le développement des colonies microbiennes à des

distances variables selon la sensibilité des microbes à la Pénicilline. B. Coli et B. influenzæ ne sont en aucune façon altérés; au contraire les staphylocoques, streptocoques, pneumocoques, gonocoques, bacilles de la diphtérie, sont plus ou moins sensibles. Cette expérience démontre donc l'action spécifique de la Pénicilline sur certaines espèces microbiennes et pas sur d'autres. Les faits cliniques ont du reste confirmé les expériences bactériologiques. Fleming avait d'ailleurs posé comme condition qu'un antiseptique n'a de valeur que si son pouvoir antitoxique était supérieur à son pouvoir antileucocytaire, comme c'est le cas pour la Pénicilline.

Il restait à savoir si la Pénicilline avait une action sur les leucocytes ; là encore l'expérience démontra que la Pénicilline n'agit pas sur les leucocytes et qu'elle n'a aucun effet toxique, en injection, sur les animaux.

On avait donc en mains un antiseptique puissant contre un grand nombre de microbes qui affectent l'espèce humaine, tout en n'ayant aucun effet toxique sur les animaux ou les leucocytes de l'homme. Malheureusement, la substance était très instable, difficile à obtenir sous forme concentrée. Quelques essais furent tentés sans grand succès, étant donné l'instabilité du produit et le petit nombre de cas septiques rencontrés dans les hôpitaux en temps de paix, l'utilisation clinique fut à peu près abandonnée.

Cependant, Fleming écrivait à deux reprises différentes, en 1929 :

« Elle (la Pénicilline) peut être un antiseptique « efficace en applications ou en injections dans les

« affections causées par des microbes sensibles à la « Pénicilline. »

« Il est probable qu'elle (la Pénicilline), ou « une substance chimique de nature voisine, sera « utilisée dans le traitement des plaies infectées. »

Et ces mots prophétiques ne devaient sortir de l'oubli qu'au moment où l'Ecole d'Oxford commença ses recherches.

PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES DE LA PÉNICILLINE

C'est en 1929 que H. W. Florey commença ses recherches sur une substance bactéricide : la lysozyme, découverte en 1922 par Fleming. Ce travail se continua pendant une dizaine d'années. Pendant les dernières parties de ces travaux, un plan de recherches systématiques sur les substances bactéricides produites par les micro-organismes fut déterminé.

Déjà, en 1877, Pasteur et Joubert avaient signalé que le développement de certains micro-organismes de l'air arrêtait le développement de la bactéridie charbonneuse, émettant déjà l'hypothèse que cela pouvait avoir son importance en thérapeutique. Depuis cette époque, il fut, à plusieurs reprises, remarqué que les substances produites par certains microbes avaient des effets destructeurs sur d'autres microbes. On essaya même d'utiliser ces substances en médecine, deux exemples mémorables entre autres : en 1899, Emmerich et Loew extrayaient la « pyocyanase » du bacille pyocyanique, et en 1939, Dubos la « gramicidine », mélange de deux polypeptides de B. Brevis.

Le travail d'Oxford commença en 1938 sur la pyocyanase et la Pénicilline. Dès le début, on s'aperçut que cette dernière substance était instable et difficile à extraire, mais comme son action se faisait sentir sur un grand nombre d'organismes pathogènes, la balance pencha en sa faveur. De plus,

Fleming et Clutterbuck, Lovell et Raistrick avaient, en 1932, démontré que l'activité de la Pénicilline pouvait, dans certaines conditions, persister plusieurs semaines dans le milieu de culture.

Il sembla intéressant de rechercher des procédés d'extraction de la Pénicilline.

Quelles sont ses propriétés physiques et chimiques ?

La Pénicilline est un diacide qui, en solution dans l'eau, est très instable, mais qui, sous forme de sels alcalins ou alcalino-terreux, est stable entre pH 5 et pH 7.

Clutterbuck et ses élèves extraient la Pénicilline en agitant le liquide de culture acidifié aux environs de pH 2 avec de l'éther. En milieu acide, la Pénicilline passe dans l'éther ; on peut la reprendre en solution aqueuse en ajoutant un tampon sodique qui ramène le pH entre 6,5 et 7 ; on obtient ainsi une solution de sel de soude de Pénicilline.

De nombreux solvants organiques : chloroforme, acétate d'amyle, par exemple, peuvent être utilisés pour extraire la Pénicilline sous la forme d'acide libre. Les sels de Pénicilline sont solubles dans l'eau à pH 7 et dans les solvants organiques à pH 2. Ceci permet donc d'extraire la Pénicilline des milieux de culture du pénicillium et d'obtenir des solutions concentrées. En répétant plusieurs fois l'opération avec des solvants appropriés et un pH convenable, on arrive à purifier la Pénicilline et, en même temps, à réduire le volume de liquide.

En maintenant constamment les solutions à une température assez basse (au-dessous de 10°), l'altération de la Pénicilline est minime. Enfin, on dessèche sous le vide les solutions aqueuses refroidies ; il reste un sel de Pénicilline en poudre qui conserve pendant longtemps son pouvoir antibactérien.

Méthodes de purification.

Cependant la préparation est encore loin d'être pure, contenant seulement un faible pourcentage de Pénicilline pure. L'instabilité de la substance rend fort difficile son extraction à l'état de pureté ; on s'est aperçu, en effet, que la Pénicilline est détruite par les acides dilués, les alcalis, les métaux lourds (en particulier le zinc, le cadmium, le cuivre et le mercure), par les alcools primaires, les réactifs cétoniques et les oxydants. Les sels alcalins et alcalino-terreux stables de Pénicilline sont très solubles dans l'eau et l'on ne connaît aucune réaction organique capable de donner un sel relativement insoluble de Pénicilline, que l'on pourrait utiliser pour la purification.

Les méthodes de purification sont donc limitées, réduites à des dissolutions par différents solvants organiques et à des procédés chromatographiques. Ces différentes méthodes combinées avec un procédé par réduction à l'aide d'un amalgame d'aluminium ont permis de produire des sels de Pénicilline cristallisés. La substance la plus pure obtenue à Oxford a une activité de 1.000 unités d'Oxford par milligramme, capable d'arrêter le développement de certaines bactéries à une dilution de 1 : 50.000.000. Récemment, les Américains ont obtenu de la Pénicilline cristallisée pure titrant 1.650 U. par mmg.

Propriétés boctériostatiques — Pharmacologie et action sur les animaux.

Ayant obtenu une préparation d'un sel stable et purifié de Pénicilline, il fut alors possible d'étudier les propriétés de cette substance. Pour les premières expériences, on utilisait une préparation

très impure, comme celle dont se servait Fleming. Les clostridia de la gangrène gazeuse furent reconnus sensibles à l'action de la Pénicilline, mais malheureusement le bacille de Koch résistait.

Le pouvoir bactéricide était même tellement prononcé que les chercheurs, ne pouvant se douter de la puissance de la Pénicilline, crurent avoir une préparation relativement pure.

Et les expériences se poursuivirent.

Une souris de 20 gr. ayant reçu une injection de 10 milligrammes de sel de sodium montrait peu ou pas de réaction. (Depuis, on a reconnu que 20 milligrammes d'un extrait infiniment plus pur n'avait pas d'effets nocifs.) De plus, les leucocytes et les tissus supportent des concentrations plusieurs centaines de fois supérieures à celles nécessaires pour arrêter le développement de micro-organismes, comme par exemple le streptocoque.

La Pénicilline est administrée aux animaux sous forme d'injections sous-cutanées ou intramusculaires, ou introduite dans l'intestin grêle. Elle ne peut être donnée par la bouche, car elle est détruite par l'acide du suc gastrique ; les microbes existant dans le gros intestin interdisent la voie rectale. Elle se retrouve encore sous forme active dans les urines chez la souris, le lapin ou le chat, en moindre quantité dans la bile ou la salive ; mais elle n'est pas éliminée par les larmes, ni par le suc pancréatique du chat. Quoique la Pénicilline soit aisément soluble et diffusible, elle ne peut être décelée dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien du chat.

Les études d'Oxford confirmèrent les observations de Fleming, à savoir que la Pénicilline avait une action d'arrêt sur le développement des bactéries sans les tuer rapidement, à l'inverse des anti-

septiques. Cet effet bactériostatique est manifeste sur les cultures microbiennes faites dans la Pénicilline suffisamment diluée pour ne pas arrêter complètement leur développement ; la gêne apportée à la division entraîne la formation d'organismes géants.

Beaucoup de substances antibactériennes, antiseptiques ordinaires et sulfamides, voient leur activité décroître en présence du pus ; la Pénicilline a, au contraire, l'heureuse propriété de ne pas voir son pouvoir diminué par le pus, les autolysats de tissus, le sang ou le sérum ; la quantité même de micro-organismes est sans effet sur la Pénicilline.

Premières observations sur l'homme.

En raison du peu de substance active retirée de la moisissure, il fallut des mois pour avoir assez de matière pour passer de l'expérimentation sur la souris aux essais sur l'homme.

Les premières injections à l'homme provoquèrent, en raison des impuretés, une forte élévation de température et de la raideur, phénomènes qui n'avaient pas été observés sur les animaux. Cette action sur la température était due à une substance pyrétogène qu'il fut possible d'éliminer.

Dans les deux premiers cas traités, on ne possédait pas encore assez de substance pour poursuivre le traitement. Mais après quelques mois, on eut entre les mains assez de Pénicilline pour soigner 18 patients. (Une partie de cette Pénicilline provenait de l'Ecole d'Oxford, l'autre partie des Laboratoires de « Imperial Chemical Industries ».) Le traitement fut fait par injections parentérales. On se rendit compte que l'action de la Pénicilline sur l'homme était la même que sur la souris ou le chat, — pas

de réaction toxique —. Quelques remarquables cas de guérison d'infection à staphylocoques furent observés. On put déterminer les doses à administrer et les méthodes de traitement ; en même temps, on put observer que la Pénicilline pouvait agir en applications locales sur différentes infections.

Production industrielle et Chimie.

Ces premiers résultats suscitèrent un intérêt considérable en Grande-Bretagne et aux Etats-Unis. Des procédés de fabrication commerciale furent mis au point, l'une des difficultés de la production en quantité étant la destruction de la Pénicilline par certains ferments provenant des microbes atmosphériques. Pendant cette même période, les Drs Abraham et E. Chain, de l'Ecole de Pathologie « Sir William Dunn » à Oxford, en collaboration avec le Dr Wilson Baker et Sir Robert Robinson, du Laboratoire « Dyson Perrins », cherchaient à établir la constitution chimique de la Pénicilline. Des recherches semblables étaient également poursuivies, tant en Angleterre qu'aux Etats-Unis, et sans entrer dans le détail de toutes ces analyses chimiques, on peut dire que l'on connaît déjà la constitution des produits de désintégration de la Pénicilline ; ceci laisse espérer une future synthèse de la substance, synthèse qui permettra probablement de préparer toute une série de nouveaux agents thérapeutiques.

PRODUCTION DE LA PENICILLINE
CULTURES — EXTRACTION

Nous venons de voir comment Chain et Florey avaient, pour la première fois, découvert les propriétés chimico-thérapeutiques de la Pénicilline. Nous allons maintenant étudier en détail son développement.

On a essayé de nombreux milieux pour cultiver le Pénicillium, on s'est longtemps servi de celui de Czapek-Dox, modifié par Clutterbuck, Lowell et Raistrick, et qui est composé ainsi :

NO^3NA	3 gr.	Nitrate de sodium.
$PO^4K\ H^2$	1 gr.	Phosphate diacide de potassium.
K Cl	0,5	Chlorure de potassium.
$SO^4Mg,\ 7\ H^2O$..	0,5	Sulfate de magnésium.
$SO^4Fe,\ 7\ H^2O$..	0,01	Sulfate ferreux.
Glucose.	40 gr.	
Eau, q.s.p.	1000 cc.	

On ajoute de la levure pour favoriser la croissance de la moisissure : 2 à 10 % suivant les levures et les auteurs.

Le milieu est stérilisé à l'autoclave, coulé dans une cuve plate en céramique, de manière à obtenir 1 cm. d'épaisseur, puis l'on ensemence avec une culture obtenue préalablement sur gélose.

Au bout de 24 heures à 24°, on peut apercevoir, dans le récipient, une culture très ténue, qui devient de plus en plus importante et arrive à la surface le 3e jour ; là s'organise un épais mycélium blanc ;

ainsi, vers le 5e jour, toute la surface est recouverte, qui, par la suite, vire au vert-bleu, et vers le 7e jour, la culture est formée d'une masse feutrée vert-bleu sombre, compacte et souvent plissée, dont la surface est imperméable à l'eau ; au contraire, la face inférieure, visqueuse, est brun jaune et perméable ; le milieu de culture est brun-jaune. On ne doit pas agiter ni toucher au flacon, sinon on ensemencerait des cultures secondaires.

Durant ces transformations du mycélium, le pH du milieu a lui-même évolué ; au départ, il est entre 6 et 7, tombe à 3 lorsque le mycélium épais se forme le 3e jour, pour remonter à 8,5 lorsque la coloration bleue-verte apparaît. Ensuite, en même temps que le pH augmente, la teinte jaune du milieu et le taux en Pénicilline s'accroissent. Puis, plus tard, lorsque la couleur du mycélium se ternit, le pH ne monte que lentement pour atteindre 8,8. Le taux de production de la Pénicilline est maximum à pH 7 ; il se maintient quelques jours, puis tombe. Ainsi, on remarque que le pH est un excellent témoin de l'état de la culture.

De toutes ces expériences, on est arrivé à voir que les conditions optima de production de la Pénicilline dépendent de la *tension en oxygène* (la moisissure ne pousse pas en *anaérobiose*), *de la température à* 24° (plus rien au-dessus de 37°, retard dans l'incubation et mauvaise récolte au-dessous de 24°), de la *profondeur du milieu*, qui ne doit pas dépasser 1,5 à 2 cm. Au moment de la récolte, on peut soutirer le milieu de culture sans détruire le mycélium et le remplacer par un milieu neuf ; on obtient une production de Pénicilline légèrement supérieure en moitié moins de temps et on peut recommencer l'opération plusieurs fois.

Toutes les manipulations doivent être faites sté-

rilement, car Chain et Abraham ont montré que certaines bactéries détruisent la Pénicilline. L'addition d'extrait de levure accélère la croissance de la souche, mais ne modifie pas la production en Pénicilline. On en met environ 10 % dans le premier milieu et 2 1/2 % dans les suivants, quand on se sert du même Pénicillium.

La production est peu troublée si l'on change certains composants du milieu, si l'on remplace le glucose par du saccharose ou du lactose — NO^3Na par de la peptone, ou bien si l'on double ou triple les proportions. D'autres milieux sont aussi souvent employés et donnent de bons résultats, comme ceux à base de peptones ou de muscles digérés.

C'est à partir de ces principes que l'on a pu organiser la production en grand de la Pénicilline en laboratoire ; Abraham et Chain traitent environ 550 litres de milieu par semaine d'après ces techniques.

Après avoir réparti le milieu dans des récipients en céramique vernis à l'intérieur, de façon à obtenir une épaisseur de 1,7 cm., on suit l'évolution par prélèvements périodiques. La Pénicilline brute est filtrée et acidifiée, puis brisée en gouttelettes uniformes par passage à travers des tubes fins. La solution brute est acidifiée juste avant son passage sur une colonne réfrigérée. Ainsi, malgré pH auquel on arrive, la Pénicilline n'est instable que quelques secondes ; de plus, la solution passe à travers un serpentin réfrigérant qui limite au maximum la destruction de la Pénicilline.

On acidifie avec de l'acide phosphorique jusqu'à pH 2.

On établit un circuit avec le solvant, que l'on soutire au bas de la colonne et que l'on ramène par le haut. Le solvant employé est l'acétate d'amyle.

Il faut environ 1/10 ou 1/5 du volume de la solution en solvant ; on élimine ainsi une grande partie des impuretés.

Puis des lots de 3 litres de solvant sont repris par 5 additions successives de 300 cc. d'eau barytée, pour ramener le pH à 6,5/7. On obtient ainsi des solutions aqueuses de Pénicilline, la première étant la plus concentrée. L'acétate d'amyle ressort dans l'appareil d'extraction, où il est récupéré pour de nouvelles extractions.

On décolore par agitation avec 8 % de charbon animal et on filtre ; la solution est refroidie et acidifiée, on extrait à l'éther et l'on filtre sur une colonne d'alumine de Brockman, qui retient toute la Pénicilline, mais aussi d'autres produits. On a ainsi des zones de différentes couleurs mal délimitées. De haut en bas, on a :

1°) Une couche sombre, brun orange, contenant peu de Pénicilline,
2°) Une couche jaune clair avec la plus grande partie de la Pénicilline et pas de substances pyrétogènes,
3°) Une couche orange avec peu de Pénicilline et des substances pyrétogènes,
4°) Une couche violacée devenant brune à la lumière.

Seule la couche jaune qui contient 80 % de la Pénicilline absorbée par la colonne est isolée et traitée par une solution phosphatée pour arriver à pH 7,2, puis l'on extrait par l'éther ; finalement, on reprend la Pénicilline par de l'eau additionnée d'hydroxyde de soude pour réajuster le pH. On obtient ainsi un liquide rouge orangé-jaune, en solution diluée, d'odeur faible, mais très caractéristique, et de saveur amère. On peut garder cette solution

aqueuse saturée avec de l'éther en glacière, ou bien on la dessèche par la méthode lyophile en dessicateur, car elle est très hygroscopique. On la stocke ainsi sous forme de sels de sodium qui conservent leur activité pendant 3 mois à température ambiante et l'on est sûr de sa stérilité par sa purification par l'éther.

Le rendement obtenu par cette méthode n'est pas considérable ; il atteint 33 %. Le milieu brut contient 1 à 2 unités par cc. et le matériel thérapeutique purifie 150 à 200 unités mmg., c'est-à-dire que 100 litres de milieu donnent 1 gr., soit 150 à 200.000 Unités.

A l'heure actuelle, en Angleterre et en Amérique, la fabrication est entièrement industrielle, faite par des usines puissamment aidées financièrement par l'Etat, car le matériel industriel est considérable et les manipulations sont longues et délicates. Aussi la production était-elle jusqu'à ces derniers temps réservée aux Armées alliées, le prix de 100.000 unités Oxford étant de 4 dollars. La production va en augmentant et déjà les civils, en Amérique et au Canada, et même dans certaines conditions en Angleterre, peuvent être traités par la Pénicilline.

ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE DE LA PÉNICILLINE

Au début, tous les essais de la Pénicilline furent faits sur des souches de staphylocoques. Par la suite, on fit des essais sur de nombreux microbes, et ainsi, on est arrivé à déterminer sur quels microbes pathologiques à l'être humain la Pénicilline agit. Ainsi, on a été amené à distinguer un groupe de germes sensibles à la Pénicilline, la plupart avec gram positif, c'est-à-dire :

Staphylocoque,
Streptocoque pyogène,
Les autres streptocoques hémolytiques sauf le groupe D,
La plupart des streptocoques viridans,
La plupart des streptocoques non hémolytiques,
Les pneumocoques,
Les méningocoques,
Le gonocoque,
Micrococcus catarrhalis,
Bacille diphtérique,
La plupart des bacilles diphtéroïdes,
Bacille du charbon,
Les actinomyces,
Le clostridium Welchii et les autres clostridia.

Au contraire, ne sont pas sensibles tous les bacilles du groupe intestinal : typhique, paratyphique, dysentérique et colibacille,
Vibrion cholérique,

Le bacille de Friedlander,
Le bacille Pyocyanique,
Le bacille Proteus,
Le bacille hémophyle,
Les Brucelloses,
Le bacille pesteux,
L'entérocoque,
Tous les cocci gram négatif non pathogènes des voies respiratoires,
Le bacille de Koch,
Les levures,
et les Mycoses.

Il est intéressant de noter qu'un autre corps, le tellurite de potassium, donne une réaction inverse, c'est-à-dire : qu'un organisme sensible à la Pénicilline ne l'est pas au tellurite de potassium, sauf le gonocoque, sensible aux deux, et l'entérocoque qui n'est sensible à aucun. Cette notion a souvent permis d'isoler un organisme, en particulier le bacille de Pfeiffer en 1929.

La Pénicilline permet d'isoler le bacille hémophyle dans des cultures mélangées, de distinguer le bacille de l'acné, qui est un peu sensible, du staphylocoque et d'autres germes sensibles ; elle est intéressante aussi dans les plaies septiques, encombrées de staphylocoques et de streptocoques, pour rechercher un germe insensible. De même, avec des dilutions différentes, on peut isoler les microbes qui sont plus ou moins sensibles. On a vu que la Pénicilline est suffisamment active pour inhiber le staphylocoque doré à une dilution de 1 millionième et le gonocoque à 1/2.000.000. Partant de ces différences de sensibilité devant les dilutions de Pénicilline, on peut arriver à isoler ces différents bacilles.

DOSAGE DE LA PÉNICILLINE
PRÉPARATIONS ET VOIES D'ADMINISTRATION

Nous avons vu comment on obtenait en laboratoire la Pénicilline. Industriellement, c'est à peu près à ces méthodes que l'on se rapporte. On obtient ainsi un produit qui se présente sous forme d'une poudre jaune d'or, d'autant plus claire que la Pénicilline est plus pure ; on utilise le sel de sodium, qui est le plus généralement employé, et le sel de calcium. On dissout la Pénicilline peu de temps avant l'emploi et on la conserve en glacière. Le sel de calcium est plus stable que le sel de sodium ; on doit le garder au sec et à l'obscurité, mais il n'est pas recommandé pour les injections intramusculaires, car les solutions concentrées ont produit quelques cas de nécroses locales.

La Pénicilline est titrée par rapport à l'Unité Oxford. 0,01 à 0,02 cc. d'une solution de Pénicilline contenant une unité par cc. empêche la croissance de la 26e souche (celle de Florey) dans 1 cm^3 de bouillon de culture. Florey définit cette unité comme étant la quantité qui, dissoute dans 50 cc. de bouillon, inhibe complètement la croissance de la souche témoin de staphylocoque doré, de telle sorte qu'un produit contenant 1 unité par milligramme inhibe cette souche au 1/50.000.

Abraham définit l'unité d'activité antibactérienne comme la quantité de Pénicilline qui, dissoute dans 1 cc. d'eau, produit la même inhibition que le standard, lequel donne par la méthode de titrage de Heatley une zone d'inhibition de 24 mm.

de diamètre. La Pénicilline se titre uniquement par des méthodes biologiques. Parmi elles, la méthode des dilutions est simple et pratique : On prend des tubes à essais remplis avec 10 cc. de peptone glucosée qu'on ensemence avec 2 gouttes de culture de staphylocoques dorés de 6 à 8 heures, dilués au 1/100. Dans le premier tube, on ajoute 1 cc. du liquide à étudier pour obtenir une dilution au 1/10 ; les tubes suivants contiennent 1/20, 1/40, 1/100, 1/200, 1/400, 1/800, 1/1.000, 1/3.000, 1/4.000 du milieu étudié. On met à l'étuve 12 heures et on lit. On obtient ainsi la limite de croissance ; le 1/1.000 correspond environ à 20 unités.

En thérapeutique, on utilise la Pénicilline sous plusieurs formes.

Le point de départ est le sel de Pénicilline, qui est dilué, en prenant toutes les conditions d'asepsie nécessaires, dans de l'eau distillée. En général, pour les solutions, on se sert de solutions à 5.000 unités par cc., solutions qui devront être conservées en glacière et utilisées dans la semaine.

On les prépare au fur et à mesure des besoins, et on les dilue au titre nécessaire.

Souvent on est amené à se servir de Pénicilline en poudre, à un taux élevé dans la prophylaxie des blessures, ou plus faible pour les brûlures. Le sel pur est trop concentré. Aussi se sert-on d'un certain nombre de véhicules, soit les sulfamides, contenant 5 % d'oxyde de magnésium léger, afin d'éviter une agglomération et obtenir une poudre fine, soit le sulfathiazol. Le véhicule est autoclavé pendant 20 minutes, sous 1 1/3 atmos., puis refroidi et mélangé dans un mortier stérile avec un poids déterminé de sel de calcium de Pénicilline, de manière à obtenir des concentrations allant de 500 à 5.000 unités par gramme de poudre (pour les brû-

lures, on saupoudre de manière à obtenir environ 4 unités par cm² de surface brûlée).

Enfin, on se sert souvent, surtout pour les brûlures, de crèmes.

L'une d'elles est composée à parts égales de paraffine dénuée d'acide, de cire lanette SX (cire synthétique à base d'alcool isocétylique) et d'eau, mélangées à 60°, et autoclavées pendant 30 minutes sous une pression de 1 2/3 atmos. Pendant le refroidissement, cette crème est mélangée à plusieurs reprises, afin d'obtenir une pommade homogène. Lorsqu'elle est refroidie, on ajoute une solution concentrée du sel de calcium dans de l'eau distillée, de manière à obtenir une teneur en Pénicilline de 200 à 400 unités par gramme.

Dans les pays chauds, on peut se servir d'une crème contenant 30 % de cire lanette SX avec de l'eau ; il faut éviter d'employer de la paraffine, qui peut irriter. On chauffe à 40°, on mélange doucement jusqu'à refroidissement et l'on obtient une crème homogène qui est portée à l'autoclave pendant 20 minutes sous 2 atmos., puis on ajoute la Pénicilline comme précédemment.

On est amené à se servir d'une troisième base de crème plus fluide, pouvant être absorbée par la gaze, et utilisable pour les blessures bandées. Elle est composée de 12 parties de cire lanette SX, 25 parties d'huile d'arachide et 55 parties d'eau, et l'on ajoute de la poudre de Pénicilline, de manière à obtenir une concentration de 250 à 1.000 unités par gramme.

Une bonne préparation utilisée à l'Hôpital Pasteur donne de bons résultats dans les plaies atones, est obtenue en mélangeant 10.000 unités de Pénicilline à 1.000 unités par cc., 5 gr. de poudre de septoplix, 10 gr. de vaseline, 10 gr. de lanoline

et 10 gr. d'huile de foie de morue ; cette pommade titre environ 550 unités au gramme.

En dehors de ces applications locales, on emploie généralement la Pénicilline en injections locales. On commence par faire une infiltration de toute la région malade, puis on injecte la Pénicilline en plein foyer. On prépare la solution avec du sérum isotonique, que l'on novocaïne à 1 ou 2 %. Pour les traitements généraux, on a préconisé, en Amérique, le goutte à goutte sous-cutané, mais il n'est pas toujours très bien supporté.

La voie de choix semble la voie intra-musculaire, qui donne une concentration sanguine assez considérable et suffisamment durable, et ainsi permet d'économiser la Pénicilline. On se sert de solutions de 15 à 20.000 unités Oxford pour 5 à 10 cc^3 de sérum physiologique, ou d'eau distillée, par injection.

Dans la voie intra-veineuse, l'inconvénient est la répétition fréquente des piqûres, car l'élimination est rapide. Aussi a-t-on recours à la perfusion lente qui, avec des doses de 60 à 100.000 unités par jour, donne de bons résultats. On se sert de sérum glucosé à 5 %, à raison de 20.000 à 30.000 unités par litre. On règle le débit entre XXX et XL gouttes à la minute. Mais le traitement est souvent mal toléré par le malade, du fait de sa durée (4 à 5 jours et plus). On peut chercher à donner des doses plus élevées, de l'ordre de 5 à 10.000 unités à l'heure.

La voie rachidienne est indiquée dans les affections méningées, puisque la Pénicilline ne semble pas passer du sang dans le liquide céphalo-rachidien. On fait 2 à 3 injections par jour d'environ 10 à 20.000 unités dans 5 à 10 cc. de sérum ou d'eau distillée. Il est conseillé d'associer les injections de Pénicilline par voie générale.

ABSORPTION ET EXCRÉTION DE LA PÉNICILLINE

PRINCIPES DE SON EMPLOI THÉRAPEUTIQUE

Nous ne voulons donner là qu'un bref aperçu de la manière d'administrer la Pénicilline dans les différentes affections. Il serait trop long pour chacune d'elles d'étudier la voie d'administration et l'application du médicament ; bien que les Anglo-Saxons aient pour ainsi dire codifié la manière de s'en servir, ce sera en général au médecin traitant s'appuyant sur les notions connues, d'établir son traitement, de le surveiller, et de savoir l'arrêter à temps, en retenant cependant deux notions : la première que la Pénicilline est un produit rare et onéreux, qu'il faut employer à bon escient, sans le gaspiller, après avoir épuisé les autres armes que la pharmacopée moderne met à notre disposition ; le traitement pénicilliné ne doit porter que sur des affections déterminées ; on lui assurera le concours du laboratoire, qui devra déterminer le germe en cause, s'assurer de sa sensibilité à la Pénicilline, etc..., et suivre l'évolution. La deuxième notion est que si l'indication de traitement a été bien posée, il ne faut pas hésiter à se servir du médicament d'une manière énergique, à donner de fortes doses et à les prolonger le temps nécessaire, par la voie qui semble la mieux indiquée, de manière à ne pas, en faisant de petites économies, aller à l'encontre du résultat cherché.

On peut d'autant plus agir franchement qu'on sait maintenant qu'avec le produit à peu près chi-

miquement pur dont on dispose, on ne risque plus d'accidents comme ceux qui se sont produits aux débuts. En effet, la Pénicilline est très bien tolérée par l'organisme, même aux doses les plus fortes. In vitro, la Pénicilline est beaucoup moins toxique sur les leucocytes que les autres agents antibactériens qui, comme les matières colorantes, proflavine, les sulfamides même, détruisent plus rapidement les leucocytes à des dilutions inférieures à celle de la Pénicilline. Il en est de même pour les cultures de tissus, et il semble que le système nerveux lui-même ne soit pas touché.

Il est intéressant de suivre le sort de la Pénicilline dans l'organisme ; on n'est pas encore très bien fixé sur son mode d'absorption et d'excrétion ; quelle que soit la voie d'administration, 50 % au moins de la Pénicilline sont éliminés par l'urine dans les quatre premières heures ; et le reste semble être détruit dans l'organisme ; étant donné la rareté du produit, on arrive à récupérer 70 % de la Pénicilline qui passe dans les urines ; on peut la purifier et l'utiliser pour de nouveaux traitements.

On sait aussi que, quelle que soit la voie d'administration, la Pénicilline passe dans le sang.

Ainsi, par voie intraveineuse, 75 % du produit a déjà disparu du sang après 1/4 d'heure, et 90 % après 1/2 heure. Le restant peut être décelé pendant environ 3 heures.

Quand la Pénicilline est injectée par voie intramusculaire ou sous-cutanée, la concentration sanguine n'est jamais aussi forte ni aussi rapide, mais pour un temps déterminé de 3 heures, la concentration minima est toujours supérieure, pour une même dose, à une injection intra-veineuse. C'est ce qui explique l'intérêt de ces voies d'administration, car l'on cherche à obtenir une concentration constante la plus élevée possible.

Les autres voies d'administration sont plus lentes.

Du sang, la Pénicilline passe dans le foie, où sans doute une partie est détruite ; en tout cas, on en trouve une concentration importante dans la bile, tandis que le reste est excrété par les reins.

Les Anglo-Saxons ont longuement expérimenté la Pénicilline, d'abord sur l'animal, puis sur l'être humain, aussi bien dans des affections généralisées que dans des atteintes locales, et leurs statistiques sont éloquentes. C'est ainsi qu'ils ont été amenés à donner des bases de traitement que l'on doit suivre le plus possible, tout en le surveillant, de manière à pouvoir le modifier suivant le cas particulier.

Dans les affections cutanées, ils se servent en application locale des poudres et pommades dont nous avons parlé dans un chapitre précédent. En particulier dans les brûlures ils ont obtenu des cicatrisations rapides et sans cicatrices vicieuses ; ils cherchent à obtenir une concentration d'environ 4 à 6 unités au centimètre carré, en renouvelant le pansement une à deux fois par 24 heures.

Dans les eczémas impétiginés, l'impetigo, les sycchosis de la barbe, il faut chercher une concentration supérieure, allant jusqu'à 25 unités.

Les furoncles et les anthrax seront traités par une solution de Pénicilline dans de la novocaïne à 1 %, avec une concentration de 200 à 400 unités au cm^3 ; on infiltre le furoncle en commençant à environ 1 à 2 cm. du foyer, et on termine par un peu de solution dans le furoncle même ; cette dernière infiltration est assez douloureuse ; en règle générale, une seule séance suffit pour avoir une guérison du foyer local. Pour les gros anthrax, il est nécessaire d'employer des doses plus élevées.

APPLICATIONS CLINIQUES DE LA PÉNICILLINE

En dehors des affections cutanées, nous allons maintenant voir d'une manière générale l'application de la Pénicilline dans les affections à gram positifs.

Staphylococcies

C'est dans ces affections que l'on a obtenu les premiers et les meilleurs résultats.

Dans les septicémies, on emploie, en général, la voie intramusculaire, plus rarement la perfusion sanguine.

Les doses employées sont 20.000 unités Oxford toutes les trois heures. On prolonge le traitement entre 5 et 7 jours, souvent plus, en surveillant l'hémoculture et la température. On arrive ainsi à donner des doses dépassant 1.000.000 d'unités.

Ostéomyélites.

Aiguës. — Pendant 5 à 7 jours, on associe 15.000 unités intra-musculaires à un traitement local ; par exemple, 4 fois par jour injection dans le foyer de 5 à 10 cm^3 de Pénicilline, titrant 500 à 1.000 unités par cm^3. On obtient de bons résultats.

Chroniques. — On donnera des doses plus élevées : 20.000 unités toutes les trois heures, et on

continuera souvent plus longtemps le traitement, sans cependant obtenir toujours les bons résultats que l'on a dans les cas aigus.

Pleurésies. — On administre entre 20 et 40.000 unités dans la cavité pleurale après aspiration. Souvent on observe une amélioration dès le premier jour ; on recommence tous les deux jours jusqu'à stérilisation du pus, obtenue assez rapidement : 4 à 6 jours. Souvent, par la suite, on est obligé d'évacuer la collection chirurgicalement.

Méningites. — On fait 10 à 20.000 unités en solution isotonique par voie rachidienne, tous les jours, même deux fois par jour, pendant 4 à 5 jours, en associant un traitement intra-musculaire : 15 à 20.000 unités toutes les trois heures. On a parfois une petie réaction méningée après l'injection intra-rachidienne, due aux impuretés de la Pénicilline.

Dans les *Arthrites,* on fait directement 10 à 15.000 unités dans l'articulation. On a souvent une guérison en 2 à 3 jours.

Pneumococcies

Dans les pneumonies aiguës, on fait de 60.000 à 90.000 unités par jour, pendant 3 à 7 jours, par voie intra-musculaire. Pour les méningites et les pleurésies, le traitement se fait comme nous l'avons indiqué dans les staphylococcies.

Méningococcies

Même traitement que pour les staphylococcies. Les auteurs américains signalent cependant que dans ces infections, pendant les deux jours qui suivent la défervescence, il est bon de continuer les

injections, mais à un rythme moindre, environ la moitié de la dose.

Gonococcies

On n'administre un traitement pénicilliné que dans les cas sulfamido-résistants.

Dans les uréthrites et les prostatites, on fait une dose totale dans la journée de 100.000 unités par voie intra-musculaire, 20.000 unités toutes les 3 heures.

Dans les arthrites, une injection locale dans la synoviale, de 20.000 unités, donne de bons résultats.

Streptococcies

On réservera la Pénicilline uniquement aux cas qui résistent aux sulfamides ; on ne l'emploie pas dans les affections à streptocoques viridans, car la Pénicilline n'agit pas ; quand on préconise la Pénicilline, on l'utilise comme dans les staphylococcies.

Syphilis

Mahoney traite la syphilis primaire par la Pénicilline, et obtient des guérisons extraordinaires par leur rapidité. Cependant, le recul n'est pas encore suffisant pour qu'on puisse dire que ce traitement est le traitement de choix.

Les Américains se servent de doses quotidiennes de l'ordre de 250.000 unités qu'ils administrent par voie intra-musculaire pendant 8 jours. Ils obtiennent ainsi une guérison sérologique et même le trépomène disparaît des lésions superficielles au bout des 8 premières heures de traitement.

LA PÉNICILLINE ET LES BLESSURES DE GUERRE

Dans les brûlures, la Pénicilline est appliquée en pommade à raison d'environ 4 unités au cm^2 et permet ainsi d'éviter les suppurations ; on obtient une cicatrisation rapide et surtout une absence de cicatrices vicieuses.

On utilise la Pénicilline dans les blessures de guerre. Systématiquement les Américains font un traitement pénicilliné à leurs blessés, sauf dans les cas de blessures peu graves et superficielles.

Avant tout acte d'autre sorte, le blessé reçoit une injection intra-musculaire de 15 à 20.000 unités, et au cours de son évacuation, il est suivi et traité. Il arrive ainsi au stade chirurgical et l'absence de suppuration permet de faire des sutures primitives d'emblée. Après l'intervention, la Pénicilline est administrée par deux voies : intra-musculaire, 15 à 20.000 unités toutes les 3 heures — et localement par drains en caoutchouc mis dans le foyer. Toutes les 3 à 6 heures, quelques cc. d'une solution à 1.000 unités au cc. sont injectés après avoir aspiré le pus et les sérosités.

Les Américains, par ces méthodes, obtiennent d'excellents résultats, un nombre de guérisons plus élevé, une durée d'immobilisation du blessé moindre et fréquemment une diminution du nombre des invalidités.

LA PÉNICILLINE
EN OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Bien que dans les toutes premières expériences faites avec la Pénicilline, il se soit souvent agi de cas intéressants d'oto-rhino-laryngologie qui guérissaient dans la proportion de 3 cas sur 4, la bibliographie française et étrangère est peu fournie sur ce sujet. En effet, ce n'est qu'à partir de 1942 que la Pénicilline fut vraiment employée comme agent antibactérien, et sa rareté, la nécessité absolue dans laquelle on était de la conserver pour les blessures de guerre, n'ont pas permis de s'en servir dans l'usage courant pour les affections du nez, de la gorge et de l'oreille.

Evidemment, les chirurgiens militaires anglo-saxons s'en servaient bien pour soigner les blessés de la face, mais ceux-ci recevaient de la Pénicilline au même titre que les autres blessés, systématiquement ; et dans les statistiques et les publications, ils n'étaient pas départagés des autres patients. Garrod, cependant, dans le « British Medical Journal » du 11 Décembre 1943, pages 755 à 756, relève les cas de 23 blessés de la tête qui furent soignés par les méthodes habituelles d'administration de ce produit. Il réservait la Pénicilline aux blessures pénétrantes de plus de trois jours.

Pour les cas plus récents, les autres méthodes de traitement donnaient des résultats suffisamment satisfaisants.

Dans 23 blessures datant de 3 à 12 jours, dont à peu près toutes étaient infectées par des bacilles pyogènes gram positifs et qui, pour la moitié, suppuraient, il mit en œuvre un traitement pénicilliné : Il suture la blessure sur des drains en caoutchouc dans lesquels il instille une solution à 250 unités Oxford deux fois par jour pendant au moins 4 à 5 jours. En outre, il fait un traitement général intramusculaire de 100.000 à 150.000 unités Oxford par jour. Vingt des cas guérirent, et ceci rapidement. L'un mourut, bien que l'infection ait été jugulée. A l'autopsie du second, on ne trouva que des organismes du type coli ; quant au troisième, qui était une blessure du cerveau datant de 8 jours, et qui contenait des abcès dus au pneumocoque, il n'avait pas reçu assez de Pénicilline.

La bibliographie concernant l'emploi de la Pénicilline est restreinte, et se résume pratiquement aux articles parus dans le « British Medical Journal » du 1er Février 1941, pages 145 à 150, de M. E. Delafield, E. Straker et W.W.C. Topley, — dans le « Lancet » du 27 Mars 1943, pages 387 à 398, de M. E. Florey et H.W. Florey — dans les deux articles du « Journal American Medical Association » 126, n° 10 du 4 Novembre 1944, l'un page 616, de C.A. Swanson, et de B.C. Baker Jr., l'autre de F.J. Putney, page 620, et aux quelques cas que nous avons pu traiter personnellement avec l'obligeance du Docteur René Martin et du Docteur Bernard Sureau, de l'Hôpital de l'Institut Pasteur.

Nous tenons également à remercier Mme Trefouel, qui a bien voulu mettre à notre disposition des échantillons de Pénicilline récupérée dans les urines de malades en cours de traitement.

C'est pourquoi cette étude est très imparfaite ; nous espérons que nous pourrons bientôt disposer

de plus de Pénicilline et ainsi poursuivre certaines expériences qui ne sont encore qu'ébauchées et qui, cependant, par leurs résultats, nous engagent à poursuivre nos premières tentatives ; nous retiendrons dès maintenant l'intérêt du traitement local par la Pénicilline, qui, sans remplacer la thérapeutique générale, donne des résultats plus rapides, meilleurs et plus économiques. Notons, d'autre part, que si la Pénicilline ne dispense que dans de rares cas de l'intervention chirurgicale, elle permet une intervention en tissus aseptiques, une fermeture plus rapide des plaies, une guérison écourtée et une cicatrice meilleure.

LA PÉNICILLINE DANS LES AFFECTIONS DE L'OREILLE

Oreille externe.

Nous avons eu l'occasion de traiter plusieurs cas de furoncle du conduit par la Pénicilline. Nous avons employé une solution de sel de sodium de Pénicilline novocaïnée à 1 %, titrant 500 unités Oxford au centimètre cube.

On pratique une série d'injections autour du furoncle.

Dans 7 cas sur 9, il fut inutile de refaire une seconde injection ; dans les 2 autres cas, on en pratiqua une seconde 24 heures après.

En règle générale, 6 heures après la première injection on a déjà une sédation de la douleur.

Tous les cas furent guéris complètement en 2 à 3 jours, sans jamais avoir employé plus de 2.000 unités Oxford de Pénicilline. Le seul inconvénient est dû à la douleur provoquée par les piqûres dans ces tissus irrités, malgré la novocaïne.

Nous avons eu l'occasion de traiter trois cas d'eczéma impétigineux du conduit auditif externe et du pavillon, avec une pommade à la Pénicilline (10.000 unités dans 10 cc. — Septoplix 5 gr. Lanoline, vaseline, huile de foie de morue *aa* 10 gr.). (Cette préparation doit être conservée à la glacière, elle s'altère en 15 jours.) On avait vainement essayé l'eau d'Alibour, l'alcool, la pommade à la pâte de zinc ou à l'oxyde jaune pendant de longues cures

sans aucun résultat ; des traitements généraux avaient également été mis en œuvre. Avec cette pommade titrant 600 unités au gramme, dont on appliquait environ de 50 à 100 unités au centimètre carré, les trois cas furent guéris en trois jours par une application journalière.

Voici l'observation de l'un d'eux :

M. R..., 43 ans, vient nous voir pour une douleur extrêmement violente au niveau de ses deux oreilles, à type d'élancement, l'empêchant de dormir, et provoquant une légère surdité avec prurit intense. A l'examen, la face était couverte d'un eczéma en voie de guérison par lavage à l'eau d'Alibour et application de pommade d'Alibour.

La peau des pavillons est rouge, tuméfiée ; on note une sécrétion abondante avec croûtes et, par place, des plaques sanguinolentes.

Le conduit auditif des deux côtés est encore plus atteint, presque à vif, et l'introduction du spéculum est très douloureuse. Le tympan lui-même est rouge et infiltré.

Cet eczéma remonte à 1 mois 1/2 et on a vainement essayé l'eau d'Alibour et la crème d'Alibour, ainsi que la pommade à l'oxyde jaune, sans aucun résultat ; au contraire, le prurit va en augmentant et la douleur au niveau des oreilles vient d'apparaître.

On prescrit une application d'environ 1 gr. pour chaque oreille, dans le conduit, en la poussant jusqu'au tympan à l'aide d'un porte-coton ; on en recouvre tout le pavillon. Sur la face, on maintient le traitement en cours (eau et crème d'Alibour). Dès le lendemain, la douleur, les élancements et le prurit ont disparu, les tympans sont encore légèrement rosés, le suintement est presque tari et localement on constate déjà une grosse amélioration. On pratique une application analogue à la précédente. Le troisième jour, le conduit auditif gauche semble guéri, les deux tympans sont normaux. Encore quelques ulcérations dans le conduit auditif droit. Les deux pavillons sont encore rouges et tuméfiés. On pratique une troisième application.

Le quatrième jour, les pavillons sont encore un peu rouges, mais beaucoup plus souples. Il subsiste encore quelques ulcérations du conduit auditif droit.

Malgré l'absence de troubles fonctionnels et l'apparence de guérison, on pratique une quatrième application et on arrête le traitement, le malade ayant reçu en tout 4.000 unités de Pénicilline.

Cependant, on continue le traitement normal pour l'eczéma de la face qui ne guérit que 8 jours après. A ce moment-là, un examen des oreilles montre deux tympans normaux, ainsi que les conduits auditifs ; les téguments des pavillons sont de couleur normale et sans suintement ; aucun trouble fonctionnel.

On revoit le malade un mois et demi après, sans qu'il y ait eu de rechute.

Un autre cas d'eczéma impétigineux, datant de quatre mois, fut traité suivant les mêmes méthodes, mais avec une pommade comprenant : Pénicilline 4 cm³ renfermant 20.000 unités — Lanoline 23 gr. — Syntacrème 23 gr. — titrant environ 400 unités au gramme. Guérison en 3 appliçations. On mettait 40 unités au cm².

Avec cette pommade, nous avons guéri en 8 applications un eczéma chronique datant de 2 ans, mais le recul n'est pas encore suffisant pour affirmer la guérison complète.

Oreille moyenne.

Voici un cas d'otite moyenne aiguë traité par Swanson et Baker qui, à la suite de leurs expériences, ont établi que les doses de Pénicilline doivent être plus élevées pour le staphylocoque que pour le streptocoque, et qu'il faut continuer après la guérison apparente.

E... G..., 18 ans, vient consulter pour sensation de lourdeur de l'oreille gauche, température 37°8, congestion de la muqueuse dans deux chambres nasales. Les sinus sont clairs. L'oreille gauche est rouge et chaude et présente une perforation postéro-inférieure, le germe en cause est le streptocoque hémolytique.

On a installé un traitement consistant en 4 gr. de sulfadiazine en une seule dose, puis 1 gr. toutes les 4 heures. Le 11 Janvier, tout est normal, la température oscille entre 37°2 et 38°3 ; à ce moment, la teneur du sang en sulfadiazine est de 11 mg.,8 %.

La radiographie montre une mastoïde droite bien développée, bien aérée et claire ; la gauche est moins développée et moins aérée, les trabécules entre les cellules aériennes semblent détruites et certaines cellules sont remplies de tissus denses.

Le 16 Janvier, au moment où la mastoïdectomie semble indispensable, on administre de la Pénicilline tout en continuant le traitement par la sulfadiazine.

On administre pendant deux semaines 20.000 unités toutes les trois heures par voie intramusculaire ; 24 heures après le début du traitement la température est normale et l'oreille devient sèche ; le 7e jour, tout rentre dans l'ordre.

Le malade a reçu en tout 2.200.000 unités et la Pénicilline a dispensé de l'intervention. Quinze autres cas ont été traités et guéris de la même façon, les doses variant entre 300.000 et 1.140.000 unités en 5 à 25 jours.

Plusieurs centaines de cas d'otite aiguë ont été traités par W.J. Agesen et E.E. Koebbe par la Pénicilline par voie intra-musculaire ; ils administrent 15.000 unités toutes les trois heures pendant 7 jours, puis 10.000 pendant 45 jours, puis 5.000 pendant 3 ou 4 jours. Par cette méthode, ils ont obtenu d'excellents résultats, évitant toutes complications, mais ce procédé n'est pas économique et, à l'heure actuelle en tout cas, n'est pas à notre portée.

Nous avons eu l'occasion de soigner trois nourrissons qui présentaient des otites moyennes aiguës suppurées. Tous les trois furent paracentésés et dans l'oreille on mit environ 1 cm³ de solution de Pénicilline titrant 500 unités au cm³.

L'un de ces nourrissons, qui en même temps était atteint de scarlatine, fut complètement guéri en 2 jours, mais fit une rechute 15 jours après.

Les deux autres furent guéris aussi en 2 jours et ne firent pas de rechute.

On procède ainsi : une fois par jour on met 1 cm³ dans l'oreille, après avoir légèrement aspiré avec un spéculum de Siegle, puis on nettoie l'oreille ; ensuite, quand le liquide est dans l'oreille ex-

terne, on fait pencher la tête du côté opposé et on aspire de nouveau ; on voit les bulles d'air sortir de la caisse et passer à travers le liquide ; quand on arrête l'aspiration, le liquide prend la place d'une partie de l'air. Puis on bouche l'oreille avec un coton.

Les auteurs américains ont traité plusieurs dizaines de cas d'otites moyennes chroniques qui ne présentaient ni cholesteatome ni granulations et dont le germe était sensible à la Pénicilline ; ils se servent du spéculum pneumatique pour faire pénétrer la Pénicilline dans la caisse et maintiennent l'imprégnation avec un coton. Voici un cas traité par eux :

H. F... J..., âgé de 32 ans, présente une otite chronique moyenne droite. L'écoulement, tantôt faible, tantôt important, dure depuis plusieurs années ; perforation large antéro-inférieure du tympan droit sans tissus granuleux ni cholestéatome. La radio montre une mastoïdite droite chronique. Depuis des années, on a essayé vainement plusieurs traitements, dont l'acide borique, l'alcool, la poudre de Zulzberger et la poudre de sulfamides. Le germe en cause est le staphylocoque doré.

Toutes les 6 heures, on instille dans l'oreille quelques gouttes de liquide titrant 250 unités au cc., que l'on fait pénétrer dans la caisse avec l'otoscope pneumatique, puis on place un coton et on fait rester le malade couché quelques instants sur le côté opposé. Traitement pendant huit jours, l'oreille s'assèche, la perforation n'a pas bougé, le malade a reçu en tout 10.000 unités.

Cependant, Swanson et Baker notent que les résultats de ce traitement ne sont pas constants.

Nous avons eu, d'autre part, la possibilité de traiter, par la méthode que nous venons de décrire, deux otorrhées purulentes qui duraient depuis quelques mois et avaient subi différents traitements sans obtenir de résultats. Dès la première instillation de Pénicilline, on note dans les 15 heures qui suivent

une sédation de la douleur ; à la suite d'une deuxième instillation, l'écoulement se tarit ; les malades ont été revus 15 jours, puis un mois après, sans rechute. En tout, chaque malade a reçu 2.000 unités.

Nous avons eu aussi à traiter un jeune garçon de 19 ans qui, à la suite d'une blessure de guerre traitée par 160.000 unités de Pénicilline, avait présenté un écoulement purulent bilatéral dû à une double perforation causée par le souffle d'une explosion. Cette otorrhée était survenue 15 jours après la blessure et environ 8 jours après la cessation du traitement Pénicilliné. La douleur cesse dès le 2e jour, et l'oreille gauche se tarit le 3e, la droite le 5e. Etant à l'arrière pour sa convalescence, il se plaint de bourdonnements d'oreilles ; il est traité 20 jours après par de l'alcool à 95°, qui provoque une douleur insupportable et une otorrhée considérable. La douleur et l'écoulement vont en augmentant pendant 8 jours ; c'est alors que nous le voyons. On instille, pendant 3 jours, deux fois par jour dans chaque oreille, grâce au spéculum pneumatique, 3/4 de cc^3 de Pénicilline à 1.000 unités par cc^3 ; dès le 2e jour, l'oreille droite s'arrête de couler et la gauche le lendemain ; on arrête le traitement ; le malade, vu un mois après, ne souffre plus et ne présente plus d'écoulement ; seule persiste la double perforation.

Le malade a reçu au total 9.000 unités de Pénicilline.

Complications des otites moyennes suppurées
Mastoïdites

Florey a traité 16 mastoïdites aiguës et suraiguës, dont 14 guérirent, et 6 chroniques, dont 5 guérirent. Deux des échecs étaient dus à des défauts de technique et apparurent dès le début.

Voici comment il procède :

Après une mastoïdectomie par les méthodes normales, il fait une suture primitive d'emblée en laissant seulement un drain en caoutchouc venant de l'antre et aboutissant au point déclive. Après avoir aspiré le pus par le drain, avec une seringue,

il injecte toutes les 6 heures quelques centimètres cubes d'une solution de 250 à 500 unités au cc³.

De plus, il applique sur la cicatrice une pommade pénicillinée; le traitement est ainsi continué pendant 7 jours ; en règle générale, l'oreille est sèche vers le 5e jour et la cicatrisation est plus rapide.

Dans des cas plus graves de mastoïdites, les auteurs anglo-saxons préconisent un traitement général par voie intra-musculaire pour éviter les complications plus importantes, tout en associant après l'intervention des instillations locales.

Récemment, Guillon et Sureau ont pu traiter un nourrisson de 8 mois atteint de mastoïdite bilatérale ; après une double mastoïdectomie, ils ont refermé sur deux drains allant au contact de l'antre ; ils pratiquaient chaque jour 4 instillations de 1 cc³ 1/2 de Pénicilline à 250 unités Oxford par cc., à l'exclusion de tout traitement général; 48 heures après l'intervention, la température était à 37° ; les drains ont été enlevés le 6e jour ; la cicatrisation était complète au 8e jour.

Oreille interne.

La Pénicilline a été employée avec de bons résultats dans les labyrinthites aiguës. En règle générale, c'était la voie intraveineuse qui était employée, par perfusion lente ; environ 4.000 unités par heure, soit 90.000 à 100.000 unités par jour, pendant 5 à 7 jours. On peut aussi employer la voie intramusculaire, 15 à 20.000 unités toutes les 3 heures.

Voici un cas traité par Swanson et Baker :

L... C... P..., âgé de 33 ans, admis pour vertiges, battements et lourdeurs de l'oreille gauche depuis un mois. Grosses douleurs depuis 8 jours.

Un an avant, il avait fait une ostéomyélite de la 12e dorsale. On avait trouvé du staphylocoque hémolytique doré. Guérison obtenue par traitement conjugué, intervention et sulfamides. Six mois après l'ostéomyélite, il fait un empyème de la vésicule biliaire. Traité par intervention et sulfamides, il présente deux mois après un syndrome de Menières gauche, mais transitoire et sans suite.

A l'entrée, la température est à 37°5 ; on note du nystagmus droit. L'oreille droite est normale. Le tympan gauche est infecté, surdité complète de l'oreille gauche. La température oscille pendant 24 heures aux environs de 37°5. Le malade se plaint de douleurs profondes sur la partie gauche du crâne que l'on calme par la morphine. L'examen neurologique est normal, mais on note quelques troubles labyrinthiques. La radio montre une lésion mastoïdienne. Les neurologues pensent à une ostéomyélite métastatique de la pyramide pétreuse avec atteinte du labyrinthe.

Le 6e jour, on pratique une paracentèse du tympan sous anesthésie au protoxyde d'azote. On obtient un liquide clair qui, à la culture, donne du staphylocoque doré.

Devant ce tableau et la possibilité d'aggravation, on décide d'établir un traitement pénicilliné par goute à goutte intraveineux : On administre 455.000 unités en tout pendant 5 jours, soit près de 90.000 unités par jour. Vingt-quatre heures après le début du traitement, sédation de la douleur. Vingt-quatre heures plus tard, la température est normale. L'oreille gauche est sèche le 5e jour, le tympan redevient progressivement normal, les examens ultérieurs confirment la guérison qui est complète.

Il s'agit donc d'une labyrinthite aiguë avec exsudat dans l'oreille moyenne.

La métastase est admise du fait de l'identité des deux affections antérieures.

Ainsi, dans les affections infectieuses de l'oreille en général, c'est un germe pénicillino-sensible qui est en cause, et soit locale soit générale, la Pénicilline a une action intéressante, permettant parfois d'éviter une intervention, mais, le plus souvent, après l'intervention, préservant de certaines complications et hâtant la guérison.

Nous ne saurions trop insister, dans ces infections, sur l'importance du *traitement local*, qui, à notre avis, prime le traitement général ; la Pénicil-

line, dont la molécule est déjà relativement grosse, diffuse mal dans les tissus, et en particulier dans les tissus osseux, aussi est-il nécessaire de la porter *localement*, le traitement général étant un adjuvant précieux, mais non indispensable. René Martin et Bernard Sureau, à l'Hôpital Pasteur, ont été amenés, du fait de la rareté de la Pénicilline, à étudier particulièrement des modes de traitement, plus économiques, et en ont montré tout l'intérêt.

LA PÉNICILLINE DANS LES AFFECTIONS NASALES

Les Anglais, au début de la Pénicilline, ont soigné plusieurs rhinites aiguës à l'aide d'insufflation de poudre de Pénicilline.

Tous les cas portaient sur des écoulements abondants dus au staphylocoque.

On insuffle pendant 7 à 10 jours, 6 fois par jour, une poudre contenant 1 % de Pénicilline pour 5 de menthol et 94 de poudre de lycopode. On utilise le sel de sodium de Pénicilline contenant à peu près 100 unités Oxford au milligramme. On fait donc ainsi à peu près 25 à 30 unités par jour.

Très rapidement, les staphylocoques disparaissent, mais réapparaissent 8 jours ou même 15 jours après.

Nous avons repris ces expériences, mais au lieu de faire des insufflations de poudre dans 3 cas de rhinites aiguës suppurées, nous avons fait des pulvérisations 2 fois par jour, pendant 5 jours, d'environ 2 cm^3 de Pénicilline titrant 300 unités Oxford au cc.

En trois jours, l'écoulement n'est plus purulent, seul persiste pendant 8 jours un écoulement muqueux et les prélèvements montrent qu'il y a très peu de staphylocoques, décelables uniquement par la culture.

D'autre part, dès le début du traitement, le malade est généralement soulagé et respire mieux.

Après 5 jours de traitement, l'ensemencement ne donne plus que de rares colonies de staphylocoques, alors qu'au début de la maladie on trouvait une flore microbienne abondante.

Les Anglais se sont beaucoup intéressés au traitement des rhinites aiguës et subaiguës.

Divers auteurs, dont Raistrick, ont préconisé une substance appelée « patuline », analogue à la Pénicilline, provenant du Penicillium Patulum ou Claviformium, dont on connaît la synthèse.

Malheureusement, même administrée localement en pulvérisation avec des résultats excellents dans les rhinites aiguës et subaiguës, cette substance est beaucoup plus toxique que la Pénicilline et on ne peut pas l'employer en usage général.

Avec Bernard Sureau, à Pasteur, nous avons eu l'occasion de traiter quelques porteurs de germes par des microbrouillards. Ces microbrouillards étaient formés soit de Pénicilline pure titrant environ 100 unités Oxford par cc., soit d'un mélange à parties égales de Pénicilline et de solufontamide. Les porteurs de germes subissent chaque jour 6 à 8 séances de 10 à 15 minutes. Malgré les faibles doses employées (ces expériences ont été faites en 1944, alors que nous étions très limités en Pénicilline), les résultats ont été des plus encourageants, les malades étant débarrassés habituellement en 4 ou 5 jours.

Nous avons essayé de traiter deux rhinites atrophiques. Au début on leur faisait un lavage suivant la méthode de Proetz pour atteindre leurs sinus ethmoïdaux. Après une amélioration au début du traitement, et malgré que l'on ait essayé des pulvérisations deux fois par jour, on aboutit dans les 2 cas à un échec.

Maladies des Sinus.

Quoiqu'en général les sinusites aiguës guérissent soit seules, soit par simple drainage par le méat ou par des inhalations, nous avons eu l'occasion de traiter trois sinusites maxillaires subaiguës, qui avaient résisté à toute thérapeutique et qui furent guéries en une semaine par de simples lavages par la méthode de Proetz. On pratique tous les deux jours un lavage de la narine atteinte avec environ 8 cm³ d'une solution de Pénicilline à 3oo unités Oxford par cc³.

Voici l'observation succincte de l'une d'elles.

Mlle T..., 18 ans, présente depuis un mois une sinusite maxillaire gauche traitée sans succès. A la radio on voit le sinus opaque.

On note une douleur de tout le côté du visage et du crâne avec un œdème très marqué, surtout de la région sous-orbitaire gauche. La malade mouche un pus abondant, verdâtre, contenant staphylocoques et streptocoques.

Après cocaïnisation du côté intéressé, on fait un premier lavage de sinus par la méthode de Proetz, avec 8 cc. de Pénicilline à 3oo unités Oxford par cc.

Deux jours après, on revoit la malade ; la douleur a disparu dès les premières 24 heures, il n'y a plus d'écoulement de pus et même la rhinopharyngite semble améliorée, cependant, trois fois encore, à deux jours d'intervalle, on pratique un lavage identique soit, en tout, 4 lavages en 8 jours et 11.000 unités de pénicilline.

Dès le 3e lavage, la malade semble guérie et, vue par la suite 15 jours après, la radio montre un sinus clair.

La seule chose à noter après le 4e lavage, est la différence de teinte de la muqueuse entre la narine saine et celle où l'on faisait les lavages ; la narine saine était rose, l'autre blanche avec des plaques assez rouges, mais redevenait normale au bout de 15 jours.

Ceci fut remarqué dans les trois cas traités.

Sinusites aiguës d'origine dentaire. — Nous avons traité un cas de sinusite maxillaire d'origine

dentaire par la méthode de Proetz ; les résultats furent surtout intéressants par la brièveté du traitement par rapport à la violence des signes physiques.

M. B..., 35 ans. Depuis trois mois, céphalée intense uniquement du côté gauche, survenue à la suite du plombage de la 2e molaire gauche. Le malade mouche énormément de pus. Au bout de deux mois, on extrait la dent sans résultat, les céphalées s'intensifient et du pus sourd de plus en plus fétide et abondant quand le malade vient consulter. Le malade a une température à 39°5 avec céphalée extrêmement violente, et une hyperesthésie cutanée de tout le côté gauche de la tête.

A l'examen de la narine gauche, on trouve un pus jaune extrêmement fétide sortant du méat moyen et arrosant le cornet inférieur et le plancher nasal. A la diaphanascopie, le sinus maxillaire gauche est complètement sombre.

Une ponction de sinus ramène un pus abondant qui s'écoule aussi par l'alvéole dentaire. A la radiographie le sinus est sombre ; il n'y a pas d'ostéite, pas de débris de racine dentaire, ni de séquestre.

On ne peut continuer les ponctions en raisons de la pusillanimité du malade, et 5 jours plus tard on pratique un premier lavage du sinus maxillaire gauche par la méthode de Proetz avec 5.000 unités Oxford de Pénicilline dans 10 cc. de sérum physiologique. Dès le lendemain on note la disparition totale de la céphalée et de l'hyperesthésie cutanée. L'écoulement purulent est moins fétide et moins abondant. Le 3e et le 5e jour, on fait un lavage identique au premier, en injectant en plus environ 1 cc. de la solution dans l'alvéole dentaire. Dès le 6e jour on ne note plus de signes fonctionnels, le malade semble guéri et reprend son travail. Il a reçu en tout 15.000 unités de Pénicilline.

Le malade, vu deux mois plus tard, est complètement guéri.

Sinusites chroniques. — Florey a traité un certain nombre de cas soit en instillant de la poudre de Pénicilline directement dans les sinus, soit à l'aide d'un catheter en injectant une solution de Pénicilline titrant 200 à 500 unités au cc. Après quoi il refermait l'ouverture du sinus avec un bouchon en caoutchouc ; il faisait deux injections par jour pendant 10 à 20 jours.

Dans les sinusites accompagnées d'empyème, il sortait le bouchon une heure avant chaque nouvelle injection.

Neuf sur onze des cas ainsi traités guérirent en moins d'un mois. Les deux autres durent être opérés l'un pour un séquestre, l'autre pour une affection pulmonaire.

Nous avons essayé de traiter deux malades analogues par des ponctions tous les trois jours. Après une très grosse amélioration les malades ne voulurent pas continuer le traitement et furent opérés.

Ethmoïde. — Nous avons traité cinq cas d'ethmoïdite chronique par des lavages à la Pénicilline, par la méthode de Proetz. On instille environ 8 cc. de chaque côté, d'une solution de Pénicilline à 300 unités Oxford au cc. ; on fait un lavage tous les deux jours ou même tous les jours pendant 8 à 14 jours.

Tous étaient des cas chroniques traités sans succès depuis de nombreuses années. Trois ont complètement guéri.

L'un des deux autres fut considérablement amélioré pour une longue durée, ce qui n'avait jamais encore été obtenu avec d'autres traitements. Quant au dernier on obtint une disparition de la céphalée et l'écoulement purulent fut remplacé par un écoulement muqueux où l'ensemencement (on en fit 4 de suite) ne montrait pas de germes alors qu'avant le traitement on mettait en évidence de grandes quantités de staphylocoques dorés.

Voici un des cas :

Mlle V..., 21 ans. Depuis deux ans, sinusite chronique du maxillaire gauche avec écoulement d'un pus abondant gagnant rapidement les deux côtés et provoquant une ethmoïdite.

Le traitement par inhalations, collargol glucose, ne fait

rien et, à la suite de l'apparition d'un œdème sous-orbitaire considérable des deux côtés, la malade est opérée d'une sinusite maxillaire gauche qui draine le pus du sinus mais n'amène pas la guérison de l'ethmoïdite. Quinze jours plus tard, on voit s'aggraver l'œdème sous-orbitaire, une conjonctivite apparaît avec impossibilité totale de respirer par le nez. On fait un premier lavage de Proetz que l'on recommence le lendemain et le surlendemain. Dès la troisième séance, du côté droit, l'œdème et l'écoulement disparaissent. On pratique uniquement du côté gauche un nouveau lavage tous les deux jours, trois fois de suite, soit en tout environ 25.000 unités de Pénicilline.

Dès le 5e jour du traitement, la malade peut respirer, ne mouche plus de pus des deux côtés ; seuls persistent encore pendant trois jours la céphalée et l'œdème du côté gauche.

Nous avons traité un cas plus complexe par la Pénicilline, avec succès. C'est une pansinusite avec rhinite atrophiqué et dilatation des bronches.

M. V..., 57 ans. Depuis 25 ans, le malade présente une rhinopharyngite avec ethmoïdite traitée sans résultat par cautérisation des cornets et inhalations. En même temps, signes de dilatation des bronches.

Il y a trois ans, est apparue une sinusite maxillaire gauche ; il y a deux ans, opération, difficile d'ailleurs, car l'os est éburné. On n'obtient aucun résultat. On essaye sans succès, par la suite, glucose, nitrate, vaccins, etc...

Quand on voit le malade, on note un écoulement de pus fétide par le nez et le pharynx ; la respiration est difficile, l'haleine est fétide, la muqueuse du cavum est très irritée et porte des croûtes.

On fait cinq lavages, un tous les deux jours des deux côtés, par la méthode de Proetz, en variant les positions de la tête, avec 15 cc. d'une solution, d'abord à 200 unités, puis, les deux dernières, à 500 unités.

Les premiers lavages apportent une amélioration considérable, aucunement comparable à celles obtenues par les autres médicaments.

Il n'y a plus d'écoulement de pus sauf par le pharynx, le malade peut respirer par le nez, et la muqueuse reprend une teinte normale ; d'autre part, la dilatation des bronches tend à disparaître.

LA PÉNICILLINE DANS LES AFFECTIONS DE LA GORGE

Dans les *angines aiguës*, les Anglais donnent à sucer aux malades des pastilles à la Pénicilline qui mettent environ une heure à fondre dans la bouche. On a ainsi une application faible mais constante de Pénicilline dans le pharynx.

Phlegmons de l'amygdale. — Nous avons eu l'occasion de traiter trois cas typiques.

L'un d'entre eux récidivait pour la troisième fois. Ils furent tous les trois guéris en 48 heures par une injection locale de Pénicilline.

Autour de l'abcès, on injecte entre 2 et 3 cc. d'une solution à 1.500 unités au cc.

Dès le lendemain, sédation de la douleur, 48 heures après le phlegmon est en voie de guérison.

Ostéomyélites et Cellulites.

Putney rapporte neuf cas traités par lui et qui tous étaient des complications de sinus. Huit guérirent, et il est curieux de noter que le seul qui échoua fut celui sur lequel on fit de la Pénicilline générale, sans intervenir ni en faire localement.

Voilà comment l'auteur traita ses malades. Au début, il leur administre la Pénicilline en goutte à goutte intraveineux ou par voie intraveineuse toutes les deux heures, puis emploie la voie intramuscu-

laire (25.000 unités toutes les trois heures, ensuite 15.000 après l'apparition d'une amélioration).

D'autre part, l'application locale est faite à l'aide d'une solution titrant environ 300 unités au cc.

Voici, brièvement, les cas rapportés par lui :

1°) Ostéomyélite du maxillaire supérieur et du frontal due au streptocoque noir hémolytique. Incisé, drainé et Pénicilline générale. Guérison.

2°) Ostéomyélite maxillaire et frontale due au staphylocoque doré hémolytique. Pénicilline générale et locale, intervention. Guérison.

3°) Ostéomyélite du frontal et abcès du cerveau. Même germe et même traitement que précédemment. Guérison.

4°) Ostéomyélite du frontal due au staphylocoque noir hémolytique et streptocoque noir hémolytique, traités par la Pénicilline générale sans succès.

5°) Ostéomyélite du frontal et cellulite orbitaire due au staphylocoque doré hémolytique, guéri par la Pénicilline générale et intervention.

6°) Ostéomyélite du frontal et abcès épidural dus au streptocoque noir hémolytique et au staphylocoque blanc hémolytique. Pénicilline locale et intervention. Guérison.

7°) Cellulite orbitaire. Mêmes germes que précédemment. Guérison obtenue par la Pénicilline générale.

8°) Ostéomyélite du frontal. Mêmes germes. On fait de la Pénicilline générale et locale, intervention. Guérison.

9°) Cellulite orbitaire due au streptocoque hémolytique et au staphylocoque doré. Pénicilline générale et intervention. Guérison.

L'auteur a ainsi traité 7 ostéomyélites dont 5 frontales, une frontale et maxillaire, une maxillaire supérieur et 3 cas de cellulite orbitaire, dont un avec ostéomyélite.

Dans un des cas, après plusieurs semaines de traitement, le germe est devenu pénicillino-résistant.

Il faut noter aussi la quantité importante de Pénicilline qui est administrée aux malades.

Le cas n° 2 a reçu 7.275.000 unités en 66 jours.

Par contre, les cellulites ont été guéries au bout de 12 heures de traitement avec suppression des douleurs et de l'œdème.

Nous avons eu l'occasion de voir traiter une femme présentant une cellulite nasale avec température à 40°, un œdème important, un état général très touché et une douleur nécessitant de la morphine. La malade reçut pendant trois jours 15.000 unités toutes les trois heures, les signes fonctionnels avaient disparu le lendemain, et elle put reprendre la vie normale le 5e jour.

Voici aussi l'observation d'une ostéomyélite frontale qui nous a été rapportée par le Docteur Gordon D. Hoople, de Syracuse (U.S.A.).

Mr. Mc. L..., 35 ans, souffre depuis deux mois d'une céphalée très sévère, bilatérale et frontale, apparue à la suite d'un coryza. L'examen du nez ne montre rien à l'exception des deux sinus frontaux qui sont sombres à la diaphanoscopie.

Ce n'est que par la radiographie que l'on découvre que les deux sinus frontaux sont opaques et que l'os au-dessus, sur environ 3 cm., présente un foyer d'ostéomyélite ; en deux points, on peut suspecter un séquestre.

Une semaine plus tard, le malade est opéré ; on fait une incision en couronne autour de l'ostéomyélite. Deux séquestres sont éliminés, ils sont assez petits, le plus grand a environ 1 cm. de diamètre, l'autre la moitié seulement. Autour on trouve du pus en quantité moyenne. Aucun des os atteint d'ostéomyélite n'est enlevé. On place des drains en caoutchouc par lesquels on peut instiller de la pénicilline jusqu'à l'os. On fait, toutes les trois heures, une irrigation avec une solution titrant 5.000 unités Oxford au cc. et, d'autre part, on fait une injection hypodermique de 20.000 unités ; le malade reçoit ainsi en tout 4.000.000 d'unités et est complètement guéri sans autre traitement. Revu un an et demi après, on ne remarque pas la moindre séquelle.

AFFECTIONS INTRACRANIENNES ET DIVERS

Les thromboses des sinus caverneux et latéraux sont justiciables d'une thérapeutique pénicillinée qui cependant ne dispense pas toujours de l'intervention, mais permet de la faire dans de meilleures conditions et souvent moins étendue. Ainsi, Agesen et Koebbe ont traité 15 cas de thrombose du sinus latéral avec hémoculture positive.

On institue comme traitement des injections de 15.000 unités toutes les trois heures par voie intramusculaire, en débutant le traitement au moins 24 heures avant l'intervention. Il n'est pas nécessaire, pendant l'opération, de lier la jugulaire, la culture faite à ce moment-là est négative.

Henner constate que, dans les cas de thrombose des sinus caverneux et latéraux, on a intérêt à faire la Pénicilline par voie intraveineuse associée à l'héparine (médicament anticoagulant).

Goodhill nous rapporte deux cas de thrombose des sinus frontaux dont l'un est très intéressant, car il avait résisté à l'héparine et aux sulfamides et céda rapidement à un traitement général par la Pénicilline.

Il s'agit d'un jeune garçon de 5 ans présentant, à la suite d'un furoncle du front (staphylocoque doré non hémolytique), une thrombophlébite des veines frontales et des branches supérieures des veines faciales.

Malgré le traitement sulfamidé, au bout de trois jours, le malade entre dans le coma. On essaye à ce moment d'in-

jecter, par voie veineuse, quelques gouttes d'héparine dans une solution isotonique de chlorure de sodium ; on continue l'héparine à raison de 200 mmg. par jour sans autre résultat que de descendre le temps de coagulation considérablement et de faire saigner la plaie frontale ; ce n'est qu'au bout de cinq jours qu'on put installer une thérapeutique pénicillinée.

Pendant 12 jours, on fit 100.000 unités par jour par voie intraveineuse. Les résultats furent très nets : abaissement de la température dès les premières 24 heures, et retour à la normale le 7e jour. Le coma disparut au bout du 15e jour et le malade fut guéri.

TRAITEMENT PÉNICILLINÉ DES MÉNINGITES OTOGÈNES

Nous n'aurons en vue que le traitement de la méningite proprement dite, à l'exclusion du traitement des affections otologiques et mastoïdiennes qui l'accompagnent.

En général, les méningites otogènes sont dues au pneumocoque ou au streptocoque, plus rarement au staphylocoque, au Pfeiffer, au Friedlander, etc...

Jusqu'à ces derniers temps, le traitement de ces affections reposait sur la sulfamidothérapie. Récemment l'arsenal thérapeutique s'est enrichi d'un nouveau médicament, la Pénicilline, qui est souvent d'un grand secours.

Rappelons d'abord que Koebbe, qui a traité une vingtaine de méningites otogènes dont il ne précise pas les germes, injecte chaque jour 15.000 unités Oxford par voie rachidienne, et 20.000 unités Oxford toutes les 3 heures par voie intramusculaire.

L'apparition de la Pénicilline a sérieusement modifié, dans certains cas, le traitement et le pronostic des méningites purulentes. On distingue parmi les méningites :

1) Celles qui réagissent bien aux sulfamides, méningococciques, pour lesquelles l'indication de la Pénicilline est exceptionnelle (état très grave, sulfamido-résistance, intolérance aux sulfamides, septicémie).

2) celles qui sont au-dessus de toutes thérapeutiques (méningites tuberculeuses) ;

3) celles pour lesquelles la Pénicilline est inefficace (B. de Pfeiffer, de Friedlander) ;

4) celles qui réagissent peu aux sulfamides, mais dont les germes sont très sensibles à la Pénicilline (méningites à pneumocoques et staphylocoques en particulier).

Voies d'introduction

A l'heure actuelle, en France, on utilise la seule voie rachidienne, car les méninges ne sont pas perméables à la Pénicilline. Les Anglo-Américains préconisent en outre un traitement général de 80.000 à 120.000 unités Oxford en 24 heures, soit une injection intramusculaire de 10.000 à 15.000 unités Oxford toutes les 3 heures. En cas de cloisonnement, on a recours à la voie ventriculaire.

On injecte 5.000 à 20.000 unités Oxford chaque jour ou même deux fois par jour dans le liquide céphalo-rachidien suivant la gravité de l'affection, jusqu'à ce que le liquide soit stérilisé.

Ce traitement sera toujours associé à un traitement sulfamidé normal, la synergie sulfamide Pénicilline facilitant la guérison.

Ajoutons que la Pénicilline injectée par voie rachidienne peut être dissoute dans une solution sulfamide (1162 F) à 0 gr. 85 %.

Les méningites à méningocoques ne nécessitent généralement qu'un traitement de deux à trois jours. On n'associera le traitement général qu'en cas d'hémoculture positive. La guérison est très rapide, et l'on obtient autant de succès qu'avec les sulfamides.

Les méningites à streptocoques seront traitées comme les affections à méningocoques ; la Pénicilline ne sera mise en œuvre qu'en cas d'échec des sulfamides ou dans des cas graves.

Du fait de la gravité de l'affection, on est autorisé à traiter d'emblée localement par la *pénicilline les méningites à pneumocoques* en y associant un traitement sulfamidé, de préférence par les diazines. Le traitement dure de 4 à 20 jours et nécessite au début 2 injections rachidiennes par jour. La disparition du germe est rapide.

Les méningites à staphylocoques nécessitent *toujours* un traitement pénicilliné énergique (en associant un traitement général), patient et prolongé (au moins 10 jours). Les résultats sont satisfaisants.

Les seuls incidents à redouter de la Pénicilline sont une légère irritation des méninges, due aux impuretés et se traduisant par de la céphalée et parfois une augmentation transitoire du nombre des éléments, et rarement une urticaire passagère. En aucun cas, ils ne nécessitent l'arrêt du traitement. (M. Feld, Y. Barré et B. Sureau.)

Rappelons, pour des cas exceptionnels, l'efficacité de la Pénicilline vis-à-vis des gonocoques et des germes de la gangrène gazeuse.

Intérêt des examens de laboratoire

Depuis la chimiothérapie, on ne conçoit pas un traitement de méningite sans laboratoire, auxiliaire indispensable du clinicien.

Que peut-on demander au laboratoire?

1) l'identification du germe en cause, sa sulfamido-résistance et sa pénicillino-résistance ;

2) l'examen quotidien du liquide céphalo-rachidien : numération des éléments, figures, dosage de *l'albumine et du sucre*, dont le retour vers un taux normal permet d'affirmer un bon pronostic ;

3) le titrage dans le liquide céphalo-rachidien du taux des sulfamides et de la Pénicilline, la surveillance de leur bonne élimination par l'organisme (dosage dans les urines) ;

4) la surveillance de l'état général du malade (formule et numérotation sanguine).

LA PÉNICILLINE DANS LES FURONCLES ET ANTHRAX

Tous les furoncles et toutes les furonculoses ne sont pas justiciables d'un traitement pénicilliné, même dans une furonculose étendue et récidivante, le traitement classique s'impose d'abord, avec la mise en œuvre de l'anatoxine antistaphylococcique, de l'autovaccin, de l'autohémothérapie, etc...

Mais on fera appel sans retard au nouvel anti-infectieux lorsqu'il s'agit d'un furoncle ou d'un anthrax de la face, surtout s'il siège au niveau de la lèvre supérieure. Dans ces derniers cas, on s'accordait autrefois, à cause de la thrombophlébite possible du sinus caverneux à réserver le pronostic qui devenait presque désespéré quand apparaissait le classique cordon induré, gagnant l'angle interne de l'œil et accompagné de manifestations générales. On considérait alors tout soin à peu près comme inutile et l'issue fatale suivait presque à coup sûr. L'usage des sulfamides n'abaissa que faiblement le taux de la mortalité.

Il semble bien au contraire, que la thérapeutique pénicillinée apporte une arme remarquable, même dans les cas les plus alarmants. Nous en avons pour preuve les essais concluants auxquels, à l'Hôpital Pasteur, se sont livrés René Martin et Bernard Sureau.

Nous rapportons une de leurs observations qui nous semble très caractéristique.

On peut employer la Pénicilline, aussi bien pour

un furoncle en formation que pour un furoncle déjà évolué. On procède dans les deux cas à l'injection locale en plein foyer de 2 à 20 cc. d'une solution de Pénicilline novocaïnée à 2 %, titrant 1.000 unités au cc. ; on répète les injections chaque jour jusqu'à l'amélioration des symptômes. On pousse l'injection dans le tissu enflammé, en suivant la technique utilisée pour une anesthésie locale à la novocaïne ou pour une infiltration à l'aide du même produit. On pique donc sous la peau et on introduit progressivement l'aiguille, en injectant peu à peu la solution ; on repique ensuite suivant une autre direction, on infiltre ainsi complètement la région malade, puis on injecte un peu de Pénicilline en plein foyer purulent. La piqûre cause une douleur assez vive, mais qui ne dure guère.

Au surplus, on aura intérêt à associer aux injections locales pénicillinées un traitement per os sulfamidé (septoplix, fontamide, diazines).

Résultats.

Dans un minimum de temps (24 à 48 heures dans les furoncles ou anthrax en formation — quelques jours dans les affections plus avancées) ; on constate :

a) Une amélioration considérable des signes généraux : chute de la température, retour du pouls à la normale, réapparition du sommeil.

b) Une régression des signes locaux : atténuation de la rougeur de l'œdème et également des adénites.

c) Le furoncle ou l'anthrax, en pleine évolution, étendant autour de lui son auréole d'œdème ou de traînées lymphangitiques,

semble stoppé net. Il passe par une phase de sidération, de 24 heures, pendant laquelle les symptômes semblent fixés. Puis vient la défervescence ; le furoncle pâlit et se flétrit. Si le traitement a été mis en œuvre suffisamment tôt, la suppuration ne se produit pas; les lésions se résorbent ; on évite ainsi une cicatrice disgracieuse, mais par contre le mal est remplacé parfois, quand les infiltrations ont été importantes, par un phlegmon ligneux qui disparaît en quelques semaines.

d) On n'a pas à craindre d'accident local, ce qui est d'autant plus remarquable qu'on infiltre en tissu enflammé et septique. Nul besoin, d'ailleurs, de recourir à une Pénicilline extrêmement purifiée, les substances pyrétogènes ne présentant pas, par cette voie, la même nocivité que par la voie intramusculaire.

La Pénicilline semble donc dans le domaine de la staphylococcie de la face une arme merveilleuse appelée à transformer le pronostic de cette affection.

Voici l'observation du jeune J. B..., 14 ans, traité à l'Hôpital Pasteur par René Martin et Bernard Sureau :

Début, le jeudi 22 Novembre 1944, par un petit furoncle de la commissure labiale droite.

— Le vendredi, l'enfant s'est gratté ; le mal tend à s'étendre vers la joue et le menton.

— Le samedi, plusieurs petits furoncles apparaissent côte à côte ; la lèvre inférieure est tuméfiée, rouge, ainsi que la joue. La température est à 38°5. On administre de la fontamide per os et on fait des pulvérisations.

— Le dimanche et le lundi, le mal s'étend à toute la face droite. La température est à 40°6 ; même traitement.

Le malade entre le mardi à l'Hôpital Saint-Michel ; on y décide aussitôt son transport à l'hôpital Pasteur ; il y est reçu le mercredi 28, à 17 heures.

A l'entrée : on constate un gros anthrax de l'hémiface droite, s'étendant vers le haut jusqu'à l'œil droit qui est tuméfié et clos, et vers le bas jusqu'au plancher de la bouche. La figure est absolument déformée. On note un gros bourbillon en nid de guêpes, siégeant à la commissure labiale droite. La peau est rouge, tendue, très douloureuse. La température est à 40°6. Le pouls est rapide ; le malade très fatigué, déglutit difficilement.

On prescrit 12 gr. de thiazomide, et on infiltre localement 20.000 unités de Pénicilline novocaïnée à 2 % ; le traitement est complété par des pulvérisations.

— Le 29, la température tombe à 39°4. Les téguments du menton et l'œil droit sont très violacés ; le malade, très fatigué, souffre, reste la bouche entr'ouverte, bavant, et ne peut prendre les sulfamides qu'il vomit ; il est subconscient.

On fait une injection nouvelle de 20.000 unités Oxford de Pénicilline, localement ; on continue pulvérisations et sérum physiologique. Le soir, le pouls est faible : l'hémoculture révèle la présence du staphylocoque doré.

— Le 30, la température est la même, mais le malade est moins fatigué ; l'œdème a diminué ; on injecte 10 gr. de solufontamide en intramusculaire et 20.000 unités Oxford de Pénicilline localement.

— Le 1er Décembre, température à 37°9 le matin et à 39°5 le soir. L'œdème a considérablement diminué ; on voit nettement le bourbillon qui suppure ; la déglutation est plus facile.

On fait une injection locale de 5.000 unités Oxford de Pénicilline ; le malade reçoit en outre 5 gr. de méthyldiazine per os, et 5 gr. de solufontamide en intramusculaire.

A partir de ce moment, l'amélioration se poursuit de façon constante ; on commence l'alimentation liquide, puis semi-liquide.

Une dernière fois, on injecte localement 5.000 unités Oxford de Pénicilline le 4 décembre.

En somme, à partir du 2 Décembre, les progrès ont été très rapides.

La température est descendue régulièrement pour se stabiliser aux environs de 37° à partir du 6 Décembre.

A ce moment, l'œdème est à peu près fondu, le bourbillon s'est éliminé, la peau est devenue normale.

Le malade reste dans le service jusqu'au 20 Décembre,

assez fatigué. Sa numération globulaire qui est à 2.300.000 globules rouges le 1er Décembre, passe à 3.500.000 le 18 Décembre.

Ainsi, un énorme anthrax de l'hémiface droite avec œdème considérable, hémoculture positive, menace de thrombophlébite et état général alarmant, guérit en un peu plus d'une semaine. Cette guérison doit être attribuée à la Pénicilline ; les sulfamides en effet, d'ailleurs très mal tolérés, se sont montrés inefficaces, comme cela est de règle dans ces affections à évolution fulgurante. Le malade a reçu en tout 70.000 unités Oxford de Pénicilline en injections *strictement locales*, le soin d'un traitement général étant laissé aux sulfamides.

TRAITEMENT DES AFFECTIONS INTRACRANIENNES PAR LA « PÉNICILLINE »

Nous laisserons de côté les méningites otogènes, qui se traitent comme les méningites non otogènes, et que nous avons étudiées dans un chapitre spécial.

Après avoir rapidement passé en revue ce que l'on peut attendre de la pénicillinothérapie dans les blessures de la tête et du névraxe, nous étudierons plus longuement les affections intracraniennes proprement dites.

1) *Blessures de la tête et de la colonne vertébrale*

On manque encore de renseignements précis sur la méthode à employer de préférence. On ne pourra que tirer des avantages d'une application préliminaire de poudre de Pénicilline avant le départ du malade pour une unité neuro-chirurgicale.

Dans le « British Journal of Surgery », Hugh Cairns donne les indications suivantes : dans les atteintes du crâne et du rachis, les plaies fraîches de moins de 72 heures, ayant été au préalable traitées par la Pénicilline et les sulfamides locales, seront suturées après traitement chirurgical. Les résultats sont bons (deux morts sur 129 cas). Dans les plaies anciennes, on instillera de la Pénicilline à 250 ou 1.000 unités par cc. deux fois par jour, pendant 3 à 5 jours. On montrera beaucoup de prudence dans

l'utilisation de la Pénicilline au voisinage du névraxe. On utilisera des solutions peu concentrées, bien filtrées et associées à certaines sulfamides. Chez 23 adultes atteints de blessures de tête que Garrod soigna tardivement, alors que leur plaie était déjà largement infectée, par un traitement mixte à la fois local et général, il put en sauver 20.

Cairns note la fréquence du staphylocoque doré dans ces blessures, il conseille alors, outre les instillations locales, la poudre et le traitement général, des injections intra-rachidiennes de 4.000 à 10.000 unités par jour.

En Italie, Gillingham fait de la Pénicilline locale dans les blessures des ventricules, dans les blessures du rachis et recommande les injections sous-durale ; il pratique des injections dans les abcès du cerveau et ajoute un traitement sulfamidé per os. Il obtient ainsi de grandes améliorations.

En principe, dans toute intervention sur le cerveau, on suture la dure-mère après avoir appliqué localement de la poudre de sulfamido-pénicilline, puis on ferme complètement la plaie en laissant en contact de la dure-mère un petit drain par lequel on instille 2 à 3 fois par jour une solution de Pénicilline titrant 250 unités Oxford par cc.

2) *Affections intracraniennes*

Evans rapporte 3 cas de méningites survenues à la suite de traumatismes, deux à pneumocoques dont une avec abcès du cerveau, une à staphylocoques.

Il ressort de son étude que tout traumatisme cranien relève, avant, pendant et après l'intervention de la pénicillinothérapie, à laquelle les auteurs

américains associent volontiers la sulfamidothérapie « per os » (avec la sulfadiazine).

Avant l'intervention, le malade tire un grand bénéfice, outre une injection intra-rachidienne de Pénicilline qui stérilise le liquide céphalo-rachidien, d'un traitement par voie générale (10.000 à 15.000 unités toutes les 3 heures par voie intramusculaire). Pendant l'intervention, on portera directement une solution de Pénicilline au contact des tissus lésés, dans la poche des abcès, et on fera, au besoin, une injection intra-ventriculaire de Pénicilline. Eventuellement, on laisse en place, un petit drain qui permettra par la suite de nouvelles instillations de Pénicilline. Après l'intervention, le traitement général doit être continué parallèlement au traitement local jusqu'à guérison complète.

Voici, pour illustrer ces principes, le résumé d'une des observations rapportées par Evans :

Abcès du cerveau avec méningite : Un homme, âgé de 22 ans, fut admis à l'Hôpital le 24 Juin 1943, ayant une infection des voies respiratoires supérieures depuis 4 jours. Trois jours avant son admission, il était tombé de son lit, se cognant le front. Il était conscient, mais se plaignait de céphalée intense et de congestion nasale prononcée. Il y avait de la tension au niveau du sinus frontal droit. Le malade semblait être très mal. Sa température était de 39°7. On faisait le diagnostic de sinusite frontale et on décidait l'emploi de la sulfadiazine. Le lendemain, on notait une raideur de la nuque et une douleur à la flexion : on suspecte une méningite : La ponction lombaire ramène un liquide clair et ne contenant que 52 éléments dont 75 % de polynucléaires. On ne trouve pas de germes à l'examen direct, ni à la culture. On pense à la possibilité d'une septicémie et d'une thrombophlébite de la veine ophtalmique. On augmente la dose de sulfamide. La fièvre commence à tomber et l'état général du malade s'améliore ainsi que l'enflure autour de l'œil.

Le 5 Juillet, tout est normal, quand, à midi, la température s'élève. Le lendemain le malade est prostré, mais non comateux. Il y a une faiblesse du côté gauche de la face et de tout le côté gauche à un degré minime. On fait alors un diagnostic d'abcès du cerveau du lobe frontal droit ; on pra-

tique une trépanation de la région frontale droite. Une aiguille enfoncée vers la corne frontale du ventricule rencontre un mélange de liquide ventriculaire et de pus. On fait des ventriculographies, qui montrent la cavité de l'abcès, ouverte dans le ventricule. Des signes méningés progressifs s'installent. On ponctionne le ventricule quotidiennement par le trou existant et chaque fois on retire un liquide séro-purulent qui donne une culture de staphylocoques dorés. Le 5e jour, le liquide est moins trouble et on arrête les ponctions le 7e jour. Le 24 Juillet, la raideur de la nuque a presque disparu ; la température et le pouls sont redevenus normaux. Tout se passe normalement pendant environ un mois, mais le 5 Septembre au matin, le malade se plaint de vertiges et de somnolence, symptômes qui deviennent plus sévères le 8 Septembre. On fait une ventriculographie mettant en évidence une masse dans la région frontale droite. On pratique une trépanation droite. On ouvre un abcès et on insère dans la cavité un petit drain par lequel on introduit de la Pénicilline quotidiennement pendant 7 jours. On administre aussi de la Pénicilline par voie générale ; une dose initiale de 30.000 unités, par voie intra-veineuse, suivie de 20.000 unités toutes les trois heures par voie musculaire. Tout d'abord, l'état général s'améliore, mais le 4e jour du traitement, se développent des signes cliniques de méningite. Une ponction lombaire donne un liquide très trouble ayant 4.100 éléments dont 95 % de polynucléaires. On administre 5.000 unités de Pénicilline par voie intra-rachidienne, injection que l'on répète toutes les 24 heures pendant 9 jours. Des cultures répétées et des examens directs de liquide céphalo-rachidien ne montrent plus de germes. On maintient la thérapeutique à la Pénicilline pendant 12 jours pendant lesquels le malade reçoit 793.700 unités. Huit semaines plus tard : rétablissement sans séquelles neurologiques.

Il est très important, au cours des infections intra-craniennes, d'administrer un traitement pénicilliné *massif et prolongé*. Si non, on expose le malade à des rechutes plus ou moins tardives. C'est ainsi que René Martin et Bernard Sureau ont pu observer, avec le Professeur Clovis Vincent l'histoire d'une fillette de 4 ans et demi atteinte d'un abcès superficiel du cervelet. Après l'intervention, devant l'échec de la sulfamidothérapie, on avait injecté localement de la Pénicilline. Malheureusement, ne disposant à cette époque (Juin 1944) que de doses

excessivement limitées de ce produit, il avait fallu se limiter à des instillations locales quotidiennes minimes (500 unités par jour). Malgré cela, l'abcès était complètement asséché en quelques jours ; 15 jours plus tard, l'enfant semblant complètement guérie, était rendue à sa famille. En Septembre dernier, une rechute s'est produite pour laquelle il a fallu réintervenir.

Nous ne saurions, cependant, passer sous silence les résultats que l'on est en droit d'attendre du *traitement local seul* à des doses normales, en associant au traitement local proprement dit, des injections intra-rachidiennes de Pénicilline, ne laissant aux sulfamides que le soin du traitement général. Cette méthode permet, en effet, une économie importante de Pénicilline.

C'est ainsi que A. Aubin, R. Martin, P. Clerc et B. Sureau ont guéri un malade atteint d'abcès otitique du cerveau :

M. Ch. E..., âgé de 41 ans, employé de bureau, est suivi depuis un an pour otorrhée chronique droite déjà ancienne dont on ne peut préciser le début.

Son observation peut se schématiser en quatre phases :

1°) *Réchauffement d'une otite chronique.* — Le 6 juin 1944, le malade se présente à la consultation car, depuis une dizaine de jours, en même temps que l'écoulement est devenu plus abondant, il se plaint d'asthénie marquée, de céphalée qui a pris le caractère d'hémicranie..

Le malade est revu le mercredi suivant, 14 Juin, et les signes constatés sont sensiblement identiques : La température est normale, le malade n'a jamais eu le moindre frisson. Cependant, devant la persistance de l'hémicrânie, on décide de pratiquer le lundi suivant, 19 Juin, un évidement pétro-mastoïdien.

2e) *Phase de coma méningitique.* — Le Jeudi 15, moins de trois semaines après l'apparition des premiers symptômes, dans le courant de la matinée, le malade tombe progressivement dans le coma, la ponction lombaire ramène un liquide purulent comprenant 8.000 éléments par mm³, composé essentiellement de polynucléaires ; l'examen direct ne montre pas

de germes et la culture reste stérile. Une hémoculture pratiquée reste négative. On administre 12 gr. de dagénan « per os » et 15 cc. de soluseptoplix sont injectés par voie rachidienne.

Le 16 Juin, le tableau est inchangé.

L'intervention est pratiquée aussitôt ; évidement pétromastoïdien classique ; la dure-mère est dénudée et paraît saine ; on ne fait donc pas de ponction du cerveau. Le diagnostic de réaction méningée puriforme aseptique semble le plus probable, mais l'hypothèse d'abcès du cerveau n'est pas totalement exclue. Dès ce moment, le malade reçoit par voie parentérale 1 gr. de Soludagénan toutes les deux heures, soit 12 gr. par 24 heures.

Le 17 Juin, 24 heures après l'intervention, une ponction lombaire retire un liquide purulent (8.000 éléments par mm^3) le taux de sucre est très diminué (0 gr. 25) mais ni la culture, ni l'examen direct ne permettent de déceler de germes. On injecte par voie rachidienne 1.000 unités de Pénicilline et 15 cc. de Soluseptoplix.

Le 19 Juin, le liquide est clair, 800 éléments par mm^3, le taux de sucre est remonté (0 gr. 40).

Le 21 Juin, on injecte 1.000 unités de Pénicilline et 15 cc. de Soluseptoplix, il ne reste plus que 400 éléments par mm^3 et le taux de sucre s'est encore élevé (0 gr. 48).

L'abcès est ponctionné avec quelques difficultés, on retire un liquide teinté par la Pénicilline, puis du pus franc. On injecte alors 5 cc. de Pénicilline (5.000) ; l'aiguille est laissée en place.

L'examen bactériologique du pus retiré montre une grosse diminution du nombre des germes, le protéus est presque disparu.

L'état confusionnel persistant malgré l'évolution favorable de l'abcès, on se demande alors si une hypertension cérébrale n'est pas seule responsable de l'obnubilation et des accidents observés. L'abcès est alors ouvert et on introduit dans la cavité un drain du volume d'un crayon. On injecte un mélange de Pénicilline et de solufontamide qui ressort aussitôt. Dès lors, le pansement est fait tous les jours, le drain est augmenté progressivement de volume, la plaie est arrosée du mélange pénicilline-solufontamide.

Les jours suivants on constate la disparition progressive de ce qui reste du syndrome infectieux. Le liquide céphalo-rachidien revient à la normale et une ponction effectuée le 27 Juin, montre 15 éléments par mm^3, une formule sanguine pratiquée le 28 indique 7.000 globules blancs contre 13.000 huit jours auparavant. L'ensemencement des mèches de la plaie montre l'absence de germes.

3°) *Découverte d'un abcès cérébral et son drainage.* — Malgré l'éclaircissement du liquide céphalo-rachidien, les signes cliniques restent graves: le syndrome méningé, la confusion mentale et l'agitation persistent toujours. Bien que la température soit tombée et se maintienne à 37°, le pouls est ralenti, ne bat plus qu'à 45 ou 50 pulsations et fait songer à un syndrome d'hypertension intra-crânienne.

Le 28 Juin, cette impression se précise ; le diagnostic d'abcès du cerveau ne laisse pas de doute. On décide d'intervenir. On explore d'abord la fosse cérébrale ; la dure-mère est largement dénudée et paraît saine. Une première ponction est faite perpendiculairement à la méninge près de l'angle méningo-sinusal, qui ramène des gaz et quelques centimètres cubes d'un pus chocolat extrêmement fétide. L'aiguille est laissée en place et le soir, avant de retirer l'aiguille, on injecte dans l'abcès 5.000 unités Oxford de Pénicilline dissoute dans 5 cc. d'eau physiologique.

L'examen du pus montre une flore abondante où prédomine le proteus. La culture permet de mettre en évidence, outre le proteus, des staphylocoques et des bâtonnets anaérobies, à sporulation sub-terminale, prenant le gram, identifié ultérieurement au perfringens.

Le 13 Juin, le malade est encore très confus et obnubilé.

4°) *Un œdème cérébral résiduel cède immédiatement à une décompressive.* — Malgré ces signes favorables, le malade reste somnolent, confus. Le 30 Juin, bien que la température soit tombée, le pouls est toujours ralenti (44 pulsations par minute), aussi est-il logique de penser que tous ces troubles sont sous la dépendance de l'œdème cérébral et on décide de faire une trépanation décompressive.

L'amélioration produite par la décompression est immédiate. L'évolution se fait dès lors rapidement vers la guérison.

Cette observation est intéressante à un double point de vue médical et chirurgical.

Médical, elle montre l'intérêt de la Pénicilline dans les méningites, fait déjà connu, et surtout par sa grande activité dans le traitement des abcès cérébraux par injections locales.

Chirurgical, elle illustre l'intérêt de la décompression temporo-pariétale dans le cas d'œdème résiduel.

Elle montre également la valeur de la Pénicilline.

En effet, l'action de la Pénicilline sur la méningite a été des plus probantes ; en quatre jours, malgré la persistance du foyer infectieux, les injections intra-rachidiennes ont amené l'éclaircissement du liquide céphalo-rachidien dont les éléments sont tombés de 8.000 à 400 au mm³. Les sulfamides d'abord employées seules (et qui filtraient d'ailleurs mal à travers les méninges, puisque le malade, absorbant 12 grammes de 693 par jour, n'avait que 3 mmgr. pour 100 de sulfamide dans son liquide C.R.), n'avaient nullement amélioré l'état. L'association sulfamido-pénicillinée par contre, devait venir à bout rapidement de cette affection méningée. Cette association est du plus grand intérêt ; chaque produit conserve ses spécialités propres et se renforce mutuellement.

Cette observation montre, en outre, que les indications de la Pénicilline ne sont pas limitées aux affections méningées mais qu'elles peuvent s'étendre aux abcès cérébraux. L'emploi des sulfamides ou des autres méthodes employées jusqu'à ce jour n'avait jamais donné une guérison aussi rapide.

Nous croyons donc intéressant d'insister tout particulièrement sur l'efficacité très grande de la Pénicilline dans les abcès du cerveau qui, à notre connaissance, n'avait jamais été signalée en France. Lorsque la Pénicilline sera injectée en association avec des sulfamides solubles, il faudra toujours choisir une solution sulfamidée ayant un pH voisin de 7, les solutions trop alcalines peuvent détruire la Pénicilline. La sulfamidothiourée soluble (2255 RP) est la sulfamide de choix, car elle contient 33 % de sulfamide à un pH de 7.

En conclusion : 1°) La Pénicilline constitue actuellement le moyen de choix pour obtenir la stéri-

lisation rapide d'une suppuration encéphalique ; cette méthode mérite d'être poursuivie.

2°) En cas de persistance des troubles encéphaliques et d'hypertension, la taille d'un volet décompressif est un moyen sûr et efficace de remédier à l'œdème cérébral résiduel qui peut être une complication redoutable.

En oto-rhino-laryngologie, comme dans les affections intra-craniennes, la Pénicilline est donc susceptible d'apporter un secours très appréciable. Ici comme dans toutes les affections chirurgicales, il ne faut jamais se départir du même principe : *la Pénicilline ne dispense pas de l'intervention*, mais elle permet une opération à minima à laquelle elle assure des suites normales et une guérison rapide.

Toutes les fois que cela est possible, il est bon d'agir *sous Pénicilline*, c'est-à-dire de préparer le malade pendant 24 ou 48 heures avant l'intervention par un traitement pénicilliné. On intervient ainsi sur un milieu aseptique ou peu virulent, ce qui met à l'abri de complications ultérieures. Après l'intervention, il faut donner la préférence au *traitement local*, le traitement général n'étant appliqué en même temps que dans les affections particulièrement graves ; lorsque l'on dispose de quantités suffisantes de Pénicilline, on prescrit habituellement un traitement général adjuvant « post opératoire » à tous les malades, mais il faut ne voir là qu'un surcroît de précautions.

CONCLUSIONS

Avec la Pénicilline, la thérapeutique est dotée d'un nouvel agent anti-infectieux, d'une très grande valeur. Tant en chirurgie de guerre qu'en médecine courante, la Pénicilline trouve des applications nombreuses et variées, mais bien définies. La Pénicilline ne remplace pas les sulfamides, elle les complète ; elle ne supprime pas non plus une intervention chirurgicale, elle la simplifie en permettant d'opérer en milieu aseptique et lui assure des suites plus simples et plus rapides.

Du fait de sa rareté, la Pénicilline a été relativement peu étudiée encore en O.R.L., aussi les années qui viendront amèneront certainement une amélioration dans les résultats, et de nouveaux champs d'applications s'ouvriront à elle. Il faut dès maintenant retenir son efficacité dans les ostéomyélites des os craniens, dans les thromboses de la face, affections dont le pronostic était très souvent mortel avant son apparition. L'évolution des méningites (en particulier staphylococciques et pneumococciques) et des affections intra-craniennes est considérablement améliorée et abrégée par son emploi.

En applications locales, il est intéressant de noter la rapidité avec laquelle la guérison est obtenue; dans les phlegmons de l'amygdale, les furoncles de l'oreille, les eczémas impétigineux. Dans les sinusites rebelles à tout traitement, et qui devaient être opérées, les cas de guérison aussi bien par ponction

que par lavage de Proetz, l'usage de solution de Pénicilline à 300 unités Oxford par cc. donne d'excellents résultats.

Dans nombre d'infections, la Pénicilline est plus efficace en applications locales qu'en traitements généraux, mais souvent on doit associer les deux ; les techniques locales doivent être encore étudiées, elles trouveront vraisemblablement de nouvelles applications et sont beaucoup plus économiques.

Il est intéressant de noter qu'au cours de nos recherches nous avons utilisé indifféremment la Pénicilline américaine du « commerce », ou les Pénicillines récupérées des urines des malades en traitement ; ces Pénicillines étaient récupérées par la méthode mise au point par Mme Trefouel, et en application locale donnaient des résultats identiques à ceux obtenus par la Pénicilline du commerce.

Vu : *Le Président de la Thèse,*
P. Gastinel.

Vu : *Le Doyen,*
A. Baudouin.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. Roussy.

BIBLIOGRAPHIE

Abraham E.P., Baker W., Chain E., Florey H.W., Holiday E.R. et Robinson R. (Nature, 149, 356).
« Nitrogenous character of penicillin. »

Abraham E.P et Chain E. (Nature, 146, 837, 28-12-40).
« An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. »

Abraham E.P. et Chain E. (Nature, 149, 328).
« Purification of penicillin. »

Abraham E.P. et Chain E. (Br. J. of Exp. Path., 23, 103, June 1942).
« Purification and some physical and chemical properties of penicillin. »

Abraham E.P., Chain E., Baker W. et Robinson R. (Nature 151, 107, 23-1-43).
« Penicillamine a characteristic degradation product of penicillin. »

Abraham E.P., Chain E., Fletcher H.M., Florey H.W., Gardner A.D., Heatley N.G. et Jennings M.A. (Lancet, 2, 177, 16-8-41).
« Further observations of penicillin. »

Allcroft R. (Vet. Bul. 12, 1942).

Atkinson N. (Australian J. exp. Biol. med. Sc. 21, 15, 1943).
« Antibacterial substances produced by moulds. »

Bacharach A.L. (Brit. Med. J. 2 ; 434, 1943).
« Penicillin (on chemical research). »

Bergy G.A. (West Virginia Med. J. 39, 272, 1943).
« Penicillin, and other mould derivatives. »

Berrod (Thèse, Paris, 1945).
« La Pénicilline. »

Birkinshaw J.H. et Raistrick H. (J. biol. che. 148, 459, 1943).

Blake F.G. et Craige B. (Yale J. Biol. and Med. 15, 507, 1943).
« Penicillin in suppurative disease of the lungs. »

Bodenham D.C. (Lancet, 2, 725, 728, 11-12-1943).
« Infected burns and surface wounds : The value of penicillin. »

Bonstein I. (Revue Méd. Suisse rom. 63, 206, 1943).
« La pénicilline, un puissant extrait bactériolytique. »

Bordley J.E., Crowe S.J., Dolowitz D.A. et Pickrell K.L. (Ann. Otol. Rhi. and Lary. 51, 936, 1942).
« The local use of sulfonamides, gramicidin (tyrothrincin) and penicillin in O.R.L. »

Bornstein S. (J. Bact. 39, 383, 1940).

Chain E. et Florey H.W. (B.M.B. n° 1, vol. 2, 1944, p. 5).
« The discovery of the chemotherapeutic properties of penicillin. »

Chain E. (B.M.B., n° 1, vol. 2, 1944, page 8).
« Other antibacterial substances from bacteria and moulds. »

Chain E., Florey H.W., Gardner A.D., Heatley N.G., Jennings M.A., Orr-Ewing J. et Sanders A.G. (Lancet, 2, 226, 228, 24-8-1940).
« Penicillin as a chemotherapeutic agent. »

Challinor S.W. (Nature, 150, 688, 1942).
« Production of penicillin. »

Clark A.M., Colebrook L., Gibson T., Thomson M.L. et Foster A. (Lancet, 1, 605, 15-5-1943).
« Penicillin and propamidine in burns. »

Clutterbuck P.W., Love R. et Raistrick (Biochemical Journal, 26, 1907, 1932).

Clifton C.E. (Science, 98, 69, 1943).
« Large-scale production of penicillin. »

Craddock S. (Lancet, I, 558, 559, 9-5-1942).

Dale, Sir Henry (Brit. Med. J. 2, 411, 1943).

Dawson of Penn, Lord (Brit. Med. J.A., 186, 1943).

Dawson M.H., Hobby G.L., Meyer K. et Chaffee E. (Ann.Int. Med. 19, 707, 1943.
« Penicillin as a chemotherapeutic agent. »

Delafield M.E., Straker E. et Topley W.W.C. (British Med. J. I, 145, 1-2-1941).
« Antiseptic snuffs. »

Dubois (Société d'ophtalmologie, Paris, 19 Mars 1944).

Dufresne R. (Union méd. Can. 73, 1202, 1943).
« La pénicilline (Editorial). »

Fleming A. (British J. of Exp. Pat. 10, 226, June 1929).
« On the antibacterial action of culture of a penicillin with special reference to their use in the isolation of B. influenza. »

— (Brit. Dental. J. 52, 11, 105, 1931).
« Some problems in the use of antiseptics. »

— (Journal of path. and Bact. 35, 831, Novembre 1932).
« On the specific antibacterial properties of penicillin and potassium tellurite. »

— (Congrès de microbiologie, Londres, 1937, page 33).

— (B.M.J. 2, 715, 1940).
« Antiseptic in wartime surgery. »

— (Proc. Roy., Soc. Med. 34, 342, 1941).
« Chemotherapy and wound infection. »

— (Brit. Med. J. A., 386, 1941).
« Penicillin » (On his discovery).

— (Brit. Med. J. I, 547, 1942).

— (B.M.B., n° 1, vol. 2, 1944, page 7).
« Penicillin for selective culture and for demonstrating bacterial inhibitions. »

— B.M.B., n° 1, vol. 2, 1944, page 4).
« The discovery of penicillin. »

— (Lancet, I, 732, 733, 20-6-1942).
« In vitro tests of penicillin potency. »

Fleming A. et MacLean I.H. (Brit. J. of Exp. Path. 11, 127, Avril 1930).

Florey M.E. (B.M.B. n° 1, vol. 2, 1944, page 9).
« Clinical uses of penicillin. »

Florey H.W. (Nature, 153, 40, 2, 8-1-1944).
« Extensions des applications médicales de la pénicilline. »

Florey M.E. et Florey H.W. (Lancet I, 387, 27-3-43).
« General and local administration of penicillin. »

Florey H.W. et Jenning M.A. (Bri. J. of Exp. Path. 23, 120, 123, Juin 1942).
« Some biological properties of highly purified penicillin. »

Foster J.W. (J. Biol. Chem. 144, 285, 1942).
« Quantitative estimation of penicillin. »

Foster J.W. et Woodruff H.B. (J. Biol. Chem. 148, 723, 1943).
« Improvement in the cup assay for penicillin. »

Foster J.W. et Woodruff H.B. (J. Bact. 46, 187, 1943).
« Microbiological aspects of penicillin. »

Garcia de Jalon P. (Farmacol. Terapeut. 4, 131, 1943).
« Substancias antibacterianes naturales ; penicillina. »

Gardner A.D. (Nature, 146, 837, 838, 28-12-1940).
« Morphological of penicillin on bacteria. »

Garrod L.P. (Brit. Med. J. 2, 755, 756, 11-12-1943).
« The treatment of war wounds with penicillin. »

— (B.M.B., n° 1, vol. 2, 1944, page 2).
« Penicillin : Its properties and powers as a therapeutic agent. »

— (B.M.B., I, 26, 1943).
« Recent advances in the antiseptic treatment of wounds.»

Goodhill V. (J.A.M.A., vol. 125, n° 1, 6 Mai 1944).

Guerra y Perez Carral F. (Arch. latino-amer.; Cardiol. Hematol, 13, 25, 1943).
« La quimioterapia por microorganismos. La penicillina en el tratamiento de las endocarditis. »

Hac L.R. et Hubert A.C. (Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. 53, 61, 1943).
« Experimental Clostridium welchii infection. »

Hageman P.O., Martin S.P. et Barry Wood W. (J.A.M.A. 124, n° 12, 18 Mars 1944, page 798).

Hamre D.M., Rake G., MacKee C.M. et MacPhillamy H.B. (Amer. J. Med. Sc. 206, 642, 1943).
« The toxicity of penicillin as prepared for clinical use. »

Harper G.J. (Lancet, 2, 569, 571, 6-11-43).

Heilman D.H. et Herrel W.E. (Proc.Mayo clin. 17,321, 1942).

Herrell W.E. (Proc. Mayo Clin. 18, 65, 1943).
« Further observations on the clinical use of penicillin. »

Herrel W.E., Cook E.N. et Thompson L. (J. Amer. M.A. 122, 289, 1943).
« Use of penicillin in sulfonamide-resistant gonorrheal infections. »

Herrell W.E., Heilman D.H. et Williams H.L. (Proc. Mayo Clin., 17, 609, 1942)
« The clinical use of penicillin. »

Herrel W.E. et Heilman D. (Amer. J. Med. Sci. 205, 157, 1943).

— (Amer. J. Med. Sci. 206, 221, 1943).

Herrel W.E. et Nichols D.R. (Pro. Mayo Cli. 18, 313, 1943).
« The calcium salt of penicillin. »

Hirsch J (Istanbul Seririyati, 25, 151, 1943).
« Penicillium notatum Fleming in bakteriyostatik tesirle berabler glukozu okside eden enzym ifrayi. »

Hobby G.L., Meyer K. et Chaffee E. (Pro. Soc. Exp. Biol.N.Y. 50, 277, 1942).
« Activity of penicillin in vitro. »

— (Pro. Soc. Exp. Biol. N.Y. 50, 281, 1942).
« Observations on the mechanism of action of penicillin.»

— (Pro. Soc. Exp. Biol. N.Y., 50, 285, 1942).
« Chemotherapeutic activity of penicillin. »

Keefer C.S., Blake F.G., Marshall E.K, Lockwood J.S. et Wood W.B. (J.A.M.A., 122, 1217, 1943).
« Penicillium in the treatment of infections. A report of 500 cases. Statement by the Committee on Chemotherapeutic and other agents. »

Kocholaty W. (J. Bact. 44, 469, 1942).

Lawrence C.A. (Science, 98, 413, 1943).

Lentino A.S. (Bol. Inst. Cli. Quir. 19, 490, 1943).
« El penicillin, un nuevo agente contra le infeccion bacteriana. »

Levaditi C. (Presse Médicale, 52, 129, 6 Mai 1944).
« La mycothérapie des infections microbiennes. »

Likely D.S. et Swirsky M.Y. (J.A.M.A. 123, 956, 1943).
« Staphylococcus aureus septicemia treated with penicillin with report of drug side effects. »

Lockhead A.G. et Timonin M. (Canad. Publi. Hlth. J., 34, 236, 1943).

Lyons C. (J.A.M.A., 123, 1007, 1943).
« Penicillin therapy of surgical infections in the U.S. Army ; a report. »

Mac Cune W.C. et Evans J.M. (J.A.M.A., n° 10, 705, 8-7-44).

Mac Kee C.M. et Houck C.L. (Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y., 53, 33, 1943).

Mac Kee C.M. et Rake G. (J. Bact. 43, 645, 1942).
— (Pro. Soc. Exp. Biol. N.Y. 51, 275, 1942).

Mac Intosch J. et Selbie F.R. (Lancet, I, 793, 795, 26-6-1943).
« Chemotherapeutic drugs in anaerobie infections of wounds. »

Maclean I.H. (J. of Path. and Bact. 45, 472, Septembre 1937).

Mahoney J.F., Arnold R.C. et Harris A. (Ven. Dis. Inf. 24, 335, 1943).

Mahoney J.F., Ferguson C., Buchholtz M. et Can Slyke C.J. (Amer. J. ; Syph. 27, 525, 1943).
« The use of penicillin sodium in the treatment of sulfonamide-resistant gonorrhea in men ; a preliminary report. »

Martin R. et Sureau B. (Médical des Hôpitaux, Mars 1944).
— (Médical des Hôpitaux, Mai 1944).
— Paris Médical, Juin 1944).
— « La pénicilline et ses applications thérapeutiques ». Flammarion 1945.

Medical Research Council (Lancet, 2, 276, 1943)
— (B.M.J., 2, 274, 1943).
« Supplies and distribution of penicillin. »

Mellanby, Sir Edward (B.M.J. 2, 351, 1943).

Meyer K., Chaffee E., Hobby G.L., Dawson M.H., Schwenk E. et Fleischer G. (Science 96, 20, 1942).
(Science 97, 205, 1943).
« On penicillin. »

Miles A.A. (Lancet, 2, 507, 1941).
« Some problem of wound infection. »

« *Nature* » (Londres, 148, 757, 20-12-1943).
« Mode d'action des agents chimiothérapeutiques. »
— (Londres, 152, 619, 27-11-1943).
« La Patuline. » (Mise au point sûre.)

Nitti F., Fossaert J., Paquet M. (Ann. Institut Pasteur, Mars-Avril 1944, 70, 80-5).
« Recherches sur l'activité staphylococcique et le mode d'action de la pénicilline. »

Peterson H.K.J. et Vermehren E. (Arch. Pharm. Chem. 51, 161, 1-4-1944).
« Sur la pénicilline et autres corps antibactériens provenant de moisissure et de bactéries. »

Pilcher C. et Meacham W.F. (J.A.M., 123, 330, 1943).

Powell H.M. et Jamieson W.A. (Proc. Soc. Exp Biol. N.Y. 49, 387, 1942).

— (J. Indiana Med. Ass. 35, 361, 1942).

Pulvertaft R.J.V. (Lancet, 2, 341, 18-9-1943).
« Local therapy of war wounds ; with penicillin. »

Putney F.J. (J.A.M.A., vol. 126. n° 10, 4-11-1944, page 620).
« Use of penicillin in diseases of the nose and throat. »

Rammelkamp C.H. et Bra (Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. 51, 95, 1942).

Rammelkamp C.B., et Bradley S.E. (P.S.E.B. N.Y. 53, 30, 1943).

Rammelkamp C.B. et Heim J.D. (P.S.E.B. - N.Y., 54,31,1943).

Rammelkamp C.B. et Keefer C.S. (Amer. J. Med. Sci. 205. 342, 1943).

— (J. Clin. Invest. 22, 425, 649, 1943).

Rammelkamp C.B. et Maxon T. (P.S.E.B. - N.Y., 51,386,1942).

Rao S.S. et De S.P. (Current Science 12, 209, 1943).
« Penicillin. »

Reid R.D. (J. Bact. 29, 215, 1935).
« Some properties of a bacterial-inhibitory substance procured by a mold. »

Richards A.N. (J.A.M.A., 122, 235, 1943).
« Penicillin. »

Roberts E.C. (J. Biol. Chem. 147, 47, 1943).
« Penicillin. »

Robinson H.J. (J. Pharm. Exp. Ther. 77, 70, 1943).
« Toxicity and efficacy of penicillin. »

Robinson G.H. et Wallace J.E. (Science, 98, 329, 1943).

Robson J.M. et Scott G.I. (Nature, 149, 581, 1942).

Royal Society of Medecine (Lancet, 2, 638, 1943).
— (B.M.J. 2, 654, 1943).
« Discussion on penicillin. »

Sallmann L. von (Arch. Ophtal., Chicago, 30, 426, 1943).

Schmidt L.H. et Sesler C.L. (P.S.E.B., - N.Y., 52, '53, 1943).
«Development of resistance to penicillin by pneumococci.»

Schnitzer R.J., Camagni L.J. et Buck M. (P.S.E.B. - N.Y., 53, 75, 1943).

Smith L.D. et Hay T. (J. Franklin Inst. 233, 598, 1942).

Swanson C.A. et Baker Jr. B.C. (J.A.M.A., 126, n° 10, 4-11-1944).
« Use of penicillin in diseases of the ears. »

Taylor H.G. (P.S.E.B. N.Y., 52, 299, 1943).
« Growth of penicillium notatum on various media and the development of an antibacterial substance. »

Tillet W.S., Cambier M.J. et Harris W.H. (J. Clin. Invest., 22, 249, 1943).
« Sulfonamide-fast pneumococci. A clinical report of two cases of pneumonia together with experimental studies on the effectiveness of penicillin and tyrothrisin against sulfonamide-resistant strains. »

Tolovi J. (Rev. Quim. Farm. 8, 5, 1943).
« Penicilina. »

T'Ung T. (J. Biol. Chem. 148, 365, 1943).
« Concentration and perservation of crude penicillin. »

Uzman L. (Istanbul Seririyati, 24, 68 ; 25, 6, 1942-43).
« Penicillin. »

Van Bruggen J.T., Reithel F.J., Cain C.K., Katzman et Doisy P.A. (J. Biol. Chem. 148, 365, 1943).
« Penicillin B ; preparation, purification and mode of action »

Wilson U. (Nature, 152, 475, 476 ; 23-10-1943).
« A new rapid method for penicillin assay. »

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 17

HISTORIQUE 19

Propriétés générales de la Pénicilline 23

Production de la Pénicilline. Culture, Extraction . . 29

Activité antibactérienne de la Pénicilline 35

Dosage de la Pénicilline. Préparations et voies d'administration 37

Absorption et excrétion de la Pénicilline. Principes de son emploi thérapeutique 41

Applications cliniques de la Pénicillline 45

La Pénicilline et les blessures de guerre 49

La Pénicilline en Oto-Rhino-Laryngologie 51

La Pénicilline dans les affections de l'oreille 55

La Pénicilline dans les affections nasales 65

La Pénicilline dans les affections de la gorge 71

Affections intracraniennes et divers 75

Traitement pénicilliné des méningites otogènes 77

La Pénicilline dans les furoncles et anthrax 81

Traitement des affections intracraniennes par la Pénicilline 87

CONCLUSIONS 97

BIBLIOGRAPHIE 101